

Dreizehnter Band

**Ergebnisse der Hygiene Bakteriologie
Immunitätsforschung und experimentellen Therapie**

Wolfgang Weichardt

13

**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

DREIZEHNTER BAND

MIT 53 ZUM TEIL FARBIGEN ABBILDUNGEN
IM TEXT UND AUF 3 TAFELN



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH

1932

ALLE RECHTE, INSBESONDERE
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1932 BY SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG
URSPRÜNGLICH ERSCHIENEN BEI JULIUS SPRINGER IN BERLIN 1932
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1932

ISBN 978-3-642-90541-4 ISBN 978-3-642-92398-2 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-642-92398-2

Einführung.

Auch der 13. Band unserer Ergebnisse bietet aus der Feder maßgebender Autoren eine Reihe bemerkenswerter Darstellungen, die im Vordergrund des Interesses stehen:

Der trotz der Ungunst der Zeit vorhandene erfreuliche Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit, wäre er möglich ohne die auf der großen Entdeckung ROBERT KOCHs aufgebaute moderne Tuberkulosebekämpfung? M. GUNDEL behandelt mit gewohnter Gründlichkeit dieses Gebiet, das zeigt, wie eng experimentelle und soziale Hygiene miteinander verbunden sind und welche Wohltaten für das Volksganze durch ihre Errungenschaften gezeitigt wurden.

Zu begrüßen ist es, daß die merkwürdige Erscheinung der sog. „oligodynamischen Metallwirkung“ von erfahrener Seite kritisch beleuchtet wird. M. NEISSER und F. EICHBAUM haben sich dieser Mühe unterzogen.

Aus der klassischen Ursprungsstätte chemotherapeutischer Bestrebungen, dem EHRLICHschen Institute, stammt ein Beitrag von R. SCHNITZER „die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen Mikroorganismen“.

Bekanntlich hat die Infektion mit dem BANGschen Bacterium sowohl in veterinär- als auch in humanmedizinischen Kreisen in den letzten Jahren großes Interesse erregt. M. KLIMMER und K. BÖHMER haben dieses Thema in umfassender Weise bearbeitet. Man sieht, daß durch diese Darstellung seitens eines erfahrenen veterinärmedizinischen einerseits und eines humanmedizinischen Fachmannes andererseits die Bearbeitung allen Anforderungen gerecht wird und daß es ganz unmöglich ist, auf dem Gebiete der Bakteriologie und Immunitätsforschung eine Trennung beider Schwesterwissenschaften vorzunehmen.

In der medizinischen Literatur fehlte bisher eine neuzeitliche Besprechung der „Staphylokokken, ihrer Fermente und Giftstoffe“. H. GROSS verfaßte eine solche. Zahlreiche Abbildungen geben die wesentlichen Wirkungen in anschaulicher Weise wieder.

Sodann hat W. KIKUTH (I.-G. Farben, Werk Elberfeld), einer der besten Kenner der „Bartonellen und verwandten Parasiten bei Mensch und Tieren“, eine Zusammenfassung der Errungenschaften auf diesem Gebiete gegeben.

Aus dem Lister-Institute London hat G. H. EAGLES eine erschöpfende Übersicht „The in Vitro cultivation of filterable viruses“ verfaßt. Es ist erfreulich, daß dieses interessante Gebiet von ihm in so überaus übersichtlicher Weise eine Beschreibung gefunden hat.

H. HAUPT hat den „gegenwärtigen Stand der Systematik und Benennung der Bakterien und ihre Anwendung in der medizinischen Bakteriologie“ in dankenswerter Weise zusammengestellt.

Aus dem Institut für Infektionskrankheiten „ROBERT KOCH“, von wo aus bekanntlich die „Serodiagnose der Lues“ ihren Siegeszug antrat, haben R. OTTO und G. BLUMENTHAL den neuesten Stand dieses Gebietes für die fernerstehenden Fachgenossen beschrieben. Sie ersparen mit dieser grundlegenden Darstellung zahlreichen Wissenschaftlern mühsames Aufsuchen der zerstreuten Literatur.

Wiesbaden, im November 1932.

Der Herausgeber.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. GUNDEL , Privatdozent Dr. M., Die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit und die moderne Tuberkulosebekämpfung. (Mit 7 Abbildungen)	1
II. NEISSER , Geheimrat Professor Dr. M. und Dr. F. EICHBAUM , Die „oligodynamische Metallwirkung“ in Theorie und Praxis	170
III. SCHNITZER , Dr. R., Die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen Mikroorganismen. (Mit einer Abbildung)	227
IV. KLIMMER , Obermedizinalrat Professor Dr. M., Der neueste Stand der Forschung über das BANG sche Bacterium	327
V. BÖHMER , Privatdozent Dr. K., BANG -Infektion des Menschen. (Mit 22 Abbildungen)	453
VI. GROSS , Dr. H., Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken. (Mit 10 Abbildungen im Text und auf 3 Tafeln)	516
VII. KIKUTH , Privatdozent Dr. W., Die Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren. (Mit 12 Abbildungen) .	559
VIII. EAGLES , Dr. G. H., The "in Vitro" cultivation of filterable viruses	620
IX. HAUPT , Professor Dr. H., Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der Bakterien und ihre Anwendung in der medizinischen Bakteriologie	641
X. OTTO , Geheimrat Professor Dr. R. und Dr. G. BLUMENTHAL , Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der Lues. (Mit einer Abbildung)	686
Namenverzeichnis	715
Sachverzeichnis	732
Inhalt der Bände I—XIII	742

I. Die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit und die moderne Tuberkulosebekämpfung¹.

Von

M. GUNDEL - Heidelberg.

Mit 7 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
I. Einleitung	2
II. Die Krankheitslehre der Tuberkulose in den Hauptphasen ihrer geschichtlichen Entwicklung	3
III. Die Häufigkeit der Tuberkulose in den letzten Jahrzehnten unter besonderer Berücksichtigung des Verlaufes der Tuberkulosekurven seit der Mitte des 19. Jahrhunderts	6
1. Häufigkeit und Verlauf der Tuberkulosekurven seit der Mitte des 19. Jahrhunderts in den verschiedenen Kulturstaaten	11
2. Die Unterschiede in der Tuberkulosesterblichkeit in Stadt und Land	17
3. Die Beteiligung der einzelnen Altersklassen an der Tuberkulosesterblichkeit (unter Berücksichtigung der Geschlechter)	22
4. Einige Grundlagen der Tuberkulosemorbiditystatistik	32
5. Die Tuberkulosesterblichkeit kurz vor, während und nach dem Kriege unter Darlegung der Gründe, die für die Zunahme der Tuberkulosesterblichkeit im Kriege verantwortlich zu machen sind	40
IV. Der Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit seit den 70er Jahren des 19. Jahrhunderts	45
V. Der soziale Faktor und seine Bedeutung für den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit	48
1. Industrialisierung und Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit	49
2. Die Bedeutung des Berufes und der sozialen Lage für den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit	52
3. Tuberkulose und Wohnung	59
4. Tuberkulose und Familie	61
VI. Der Erbfaktor und seine Bedeutung für den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit	70
VII. Der spezifische Faktor und seine Bedeutung für den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit	75
VIII. Die Bedeutung des ärztlich-therapeutischen Faktors für die Bekämpfung und für den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit	85
IX. Arbeit, Erfolge und weitere Erfolgsaussichten der Tuberkulosefürsorge für die Bekämpfung der Tuberkulose und ihr Anteil an dem Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit	90

¹ Aus dem Hygienischen Institut der Universität Heidelberg.

	Seite
1. Organisation und Ausbau der Tuberkulosefürsorge	91
2. Die Erfassung der Tuberkulösen und der Infektionsquellen	95
a) Umgebungsuntersuchungen	98
b) Die Reihen- und Gruppenuntersuchungen	104
c) Tuberkulose und Schule (Lehrer)	109
d) Die Einzeluntersuchungen	112
e) Schlußsätze	113
3. Ehe und Tuberkulose	114
4. Schwangerschaft und Tuberkulose	119
5. Die Tuberkulose der Asozialen	121
6. Die Bedeutung der Alterstuberkulose	124
7. Nachgehende Fürsorge	127
8. Gesetzliche Handhaben zur Tuberkulosebekämpfung in Deutschland	133
9. Die Bedeutung der hygienischen Volksbelehrung für die Bekämpfung der Tuberkulose	136
X. Über den Rückgang und über die Ursachen des Rückgangs der Tuberkulosesterblichkeit der Kinder.	139
XI. Die Sozialversicherung und die Bekämpfung der Tuberkulose.	146
XII. Schluß	150
Literatur	153

I. Einleitung.

Seit mehr als drei Jahrzehnten stehen wir inmitten eines intensiven und großzügigen Kampfes gegen die Tuberkulose. ROBERT KOCHs Großtat der Entdeckung des Tuberkelbacillus vermochte diesem Kampf die erforderlichen Grundlagen zu geben, denn nur durch sie war eine zielbewußte Tuberkulosebekämpfung möglich, die auf der Erkenntnis des Wesens der tuberkulösen Erkrankung, der Verbreitungsweise und ihres Zustandekommens aufbauen konnte. Schon frühzeitig wurde man sich der Tatsache bewußt, daß sich der Kampf gegen die Tuberkulose nicht in einer Bekämpfung des Tuberkelbacillus erschöpfen durfte, sondern daß vielmehr bei dieser ausgesprochen chronischen Erkrankung — im Gegensatz zu den bis dahin hinsichtlich ihrer Bekämpfung genauer studierten akuten Infektionskrankheiten — wichtigste Zusammenhänge zwischen der Entstehung der Tuberkulose und den Umweltinflüssen, zwischen gesundheitlichen und sozialen Verhältnissen, bestehen. Die Bekämpfung der Tuberkulose als Volkskrankheit durfte damit keine Seuchenbekämpfung im eigentlichen Sinne des Wortes bleiben; sie mußte darüber hinaus die Tuberkulose als soziale Krankheit würdigen. Damit erwies sich die Verbreitung der Tuberkulose aufs engste mit sozialen, wirtschaftlichen und beruflichen Verhältnissen verknüpft.

Die Häufigkeit der Tuberkulose ist in den letzten fünf Jahrzehnten außerordentlich zurückgegangen. In früheren Jahren und besonders auch in der Nachkriegszeit hat man sich wiederholt um die Beantwortung jener Frage bemüht, auf welche Ursachen dieser Rückgang zurückgeführt werden könnte. In erster Linie waren es deutsche und englische Forscher, die sich mit dieser für den weiteren Ausbau der Tuberkulosebekämpfung außerordentlich wichtigen Materie beschäftigten. Eine große Reihe widersprechender Arbeiten war das Ergebnis, und erst in den letzten Jahren scheint man sich, besonders in Deutschland, über die bedeutsame Rolle zweier Faktoren ziemlich einig zu werden,

nämlich über den Einfluß des sozialen Faktors und der sozialen Versicherungen in Verbindung mit der sozialen Fürsorge. Unsere in der vorliegenden Arbeit zusammengestellten Studien über die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit versuchen dem derzeitigen Stand der Forschung gerecht zu werden und es erschien erwünscht, vor einer Analyse der einzelnen für den Rückgang verantwortlichen Faktoren kurz die Hauptphasen der geschichtlichen Entwicklung der Krankheitslehre von der Tuberkulose und einige Grundlagen der Tuberkulosestatistik zur Darstellung zu bringen. Die Bearbeitung der einzelnen Abschnitte warf immer wieder neue Fragen auf und ließ die gesonderte Darstellung immer weiterer Teilbeziehungen der Tuberkulose zu sozialen Einrichtungen usw. wünschenswert erscheinen, so daß bald die Einheitlichkeit der Darstellung gefährdet wurde. Wir sahen uns deshalb gezwungen, das Thema dieser Arbeit in dem Sinne zu erweitern, daß bestimmte Gebiete der modernen Tuberkulosebekämpfung in den Rahmen der Arbeit einbezogen wurden und gerade jene Methoden der neuzeitlichen Tuberkulosebekämpfung zur Darstellung gelangten, deren Einführung nach unseren derzeitigen Kenntnissen über den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit als besonders begrüßenswert bezeichnet werden muß. Die vorliegende Arbeit kann und soll in ihren einzelnen Abschnitten nicht den Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Der Versuch einer Analyse über die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit in den vergangenen Jahren und Jahrzehnten soll zu einer Bewertung und Beurteilung der derzeitigen Maßregeln und Einrichtungen im Kampfe gegen die Tuberkulose führen und vor allem die Erfolgsaussichten unserer modernen sozialen, prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen aufweisen.

II. Die Krankheitslehre der Tuberkulose in den Hauptphasen ihrer geschichtlichen Entwicklung.

Allgemein bekannt dürfte die Tatsache sein, daß die Tuberkulose fast so alt ist wie die Menschheit selbst [B. MÖLLERS (1)]. Bereits die ältesten Dokumente der Hinduliteratur enthalten ein ganzes System der Bekämpfung der Lungenschwindsucht. Ebenso finden sich in der alten Literatur der Chinesen und Perser häufige Hinweise auf die Tuberkulose, die allerdings damals noch nicht scharf von anderen Krankheiten abgetrennt werden konnte. Durch die Befunde von SMITH und RUFFER, die den Nachweis des Vorkommens der Tuberkulose bei den Völkern des Altertums auf Grund tuberkulöser Wirbelcaries an ägyptischen Mumien erbrachten, ist an dem Vorkommen der Tuberkulose im Altertum nicht zu zweifeln. Die Schriften des HIPPOKRATES (460—377 v. Chr.) beweisen, daß ihm und seinen Schülern die Lungenschwindsucht gut bekannt ist. Durch die Arbeiten von L. WALDENBURG, HEDINGER und insbesondere durch die klassische Arbeit VIRCHOWS über Phymatie, Tuberkulose und Granulie sind die Grundlagen und Quellen historischen Wissens auf dem Gebiete der Tuberkulose gegeben. Diese Arbeiten haben 1927 einen gewissen Abschluß erfahren durch die wichtige Studie von W. PAGEL über die Krankheitslehre der Phthise in den Phasen ihrer geschichtlichen Entwicklung. Bereits die historische Übersicht von B. MÖLLERS zeigt, von welchen besonderem Interesse eine geschichtliche Betrachtungsweise bei der Tuberkulose sein dürfte. Das neue Quellenmaterial, welches durch W. PAGEL (1) veröffentlicht wird, beweist, daß die

Phthiseologie im Lichte ihrer geschichtlichen Entwicklung durch sechs Perioden hindurchgegangen ist. Sie sind mit PAGEL voneinander abhängig „und — mehr durch Wechselwirkung als Kausalität miteinander verbunden —“ doch tragen sie durchaus jede „den Stempel der Eigenart“. Die *antike Lehre*, die sich auf die *Hippokratiker*, auf *Aretaios*, GALEN stützt, trägt zweckmäßigerweise auch den Namen der *phymatischen oder helkotischen Phthise*. Bekanntlich steht VIRCHOW auf dem Standpunkt, daß alle jenen Schilderungen, die von dem Auftreten von Phymata an anderen Körperstellen entworfen werden, es wahrscheinlich machen, daß es sich hierbei nicht um tuberkulöse Veränderungen sondern um Eiterherde beliebig anderen Ursprungs handelt. Wahrscheinlich haben die Alten tuberkulöse Prozesse gesehen, sie haben ihnen aber keinen besonderen Namen gegeben, aus dem sich nach VIRCHOW das Bewußtsein von der spezifischen Natur des Prozesses widerspiegeln würde. VIRCHOW lehnt sogar die Auffassung von HEDINGER vollständig ab, nach der die hippokratische Definition des Tuberkels unserer modernen Definition recht nahekommend sei. Von der Warte der modernen, völlig umgestalteten Tuberkuloseauffassung aus nimmt nun PAGEL in geistreichen Ausführungen zu VIRCHOWs Würdigung der Grundlagen antiker Phthiseologie Stellung. Unter Hinweis auf die Arbeiten von H. VIERORDT, HEDINGER, WALDENBURG, KÜHN, v. SWIETENS u. a. liefert er eine Analyse, auf deren Einzelheiten ich naturgemäß nicht eingehen kann. Wir müssen uns aber die Auffassung dieser Forscher zu eigen machen, wonach Phyma zweifellos ein erheblich weiterer Begriff als der Miliartuberkel im modernen Sinne ist; sicherlich ist derzeit der Tuberkel auch nicht zur notwendigen Grundlage der Phthise erhoben worden, „aber sicher liegt doch auf der anderen Seite hier ein *spezifischer* Tatsachenkomplex vor, in dem die morphologische Gegebenheit des Phyma durch ihre Relation und Funktionsbeziehung zu dem klinischen Syndrom der Phthise ihre *spezifische* Signatur erhält. Phyma ist in diesem Sinne tatsächlich eine phthisisch-tuberkulöse Lungenveränderung“ (W. PAGEL, I, S. 72). Wenn es sich auch bei einer genaueren Analyse des Wortes Phyma um einen Sammelbegriff entschieden unspezifischen Gepräges handelt, müssen wir doch in den Lungengeschwüren, Lungenknoten und Lungenkavernen, die die Hippokratiker als anatomisches Substrat der Phthise ansahen, auch wirklich im heutigen Sinne spezifisch tuberkulöse Veränderungen erkennen.

Der phymatischen Phthise folgt in der Phthiseologie der Renaissance und Neuzeit zunächst die *Obstruktionslehre der Phthise*, die ihre Grundlage vor allem in den Arbeiten des PARACELsus und HELMONT gefunden hat. Den Ausdruck „Tuberkel“ bringt in Beziehung zur Lungenschwindsucht als erster SYLVIUS, der die Tuberkel als vergrößerte Lymphdrüsen der Lungen ansah, die durch Vereiterung in kleinere oder größere Geschwüre (*Vomicae*) übergehen können. Die *Vomica* ist zunächst nichts anderes als eine Eiterhöhle, sie ist aber die Kaverne in unserem Sinne (*Vomica* = Geschwürserfallhöhle, während Kaverne bis SYLVIUS keine medizinischen Bezüge erkennen läßt, dann erst sind die *Cavernulae* die Maschen der normalen Lunge). Lange, bis in das 17. und 18. Jahrhundert, bleiben die Beziehungen von Phthise und *Vomica* locker. Nun nimmt SYLVIUS an, daß kleinere oder größere „drüsige Tuberkel“ („*glandulosa in pulmonibus tubercula*“), die mehr oder weniger Eiter enthalten und von einer eigenen dünnen Wand umschlossen, zu Kavernen und dadurch nicht selten zum Ausgangspunkt der Phthise werden können. Durch die auf SYLVIUS

folgenden Forscher ist jedoch der Vomica kein streng spezifischer Charakter verliehen worden, denn es ist im allgemeinen keine Trennung der Begriffe einer tuberkulösen Zerfallshöhle und eines metapneumonischen Abscesses vorgenommen worden.

Erst in der dritten Periode mit LAENNEC, die durch PAGEL als *Identitätslehre* der Phthise bezeichnet wird, werden weitere grundlegende Fortschritte erzielt. In dieser Zeitperiode wird die Ansicht vertreten, daß die Tuberkulose entweder als abgegrenzte, isolierte Tuberkel oder als tuberkulöse Infiltration beginnen und auftreten könne. Sie können beide erweichen und stellen dann eine einzige Art der Phthisis dar, die auf Tuberkel beruhende tuberkulöse Phthise. Im Gegensatz zu vielen anderen betrachtet LAENNEC den Tuberkel nicht als ein Entzündungsprodukt sondern als eine Neubildung. Es folgt jetzt — auf die ersten beiden Perioden der Phthiseologie, gekennzeichnet durch die antiken Begriffe der phymatischen und helkotischen Phthise auf der einen und im neuzeitlichem Begriff der Obstruktionsphthise auf der anderen Seite, sowie auf die durch den Namen LAENNEC eindeutig bezeichnete dritte Periode — die vierte, die Ära der entschieden *morphologischen Forscher* und zugleich die fünfte, die Ära der *experimentell-bakteriologischen Epoche*. Die fünfte gab der sechsten, der *immunbiologischen Periode*, das Leben.

In der Neuzeit sind von allergrößter Wichtigkeit die fünfte und sechste Periode geworden, in denen durch eine Verbindung bakteriologischer und morphologischer Problematik, durch die Arbeiten der morphologischen Schule und durch die noch immer stark umkämpfte Immunitäts- und Phasenlehre, der Tuberkulose erhebliche, jedoch noch nicht zu voller Übereinstimmung führende Fortschritte erbracht worden sind.

Bis in das 19. Jahrhundert hinein hat man sich im Grunde immer wieder mit der Frage der *Kontagiosität der Tuberkulose* beschäftigt. Jedoch ist es erst R. KOCH gelungen, ein klares Bild von der Verbreitungsweise der Tuberkulose zu zeigen. Von seinen Vorgängern verdient besondere Erwähnung VILLEMEN, der bereits 14 Jahre früher in seinen Studien über die Tuberkulose ein überaus charakteristisches Bild der Epidemiologie der Phthise zeichnete. Aber die Lehre von der Kontagiosität der Tuberkulose ist noch viel älter und man muß wohl GALEN als den Begründer dieser Lehre bezeichnen. Im Gegensatz zu ihm nehmen SYLVIVS, MORTON und besonders auch LAENNEC eine viel zurückhaltendere Stellung ein und erst vor relativ kurzer Zeit wurde dann die Kontagiosität der Tuberkulose schließlich mit aller Sicherheit bewiesen.

Die Phthiseologie bewegt sich damit seit der Renaissance in einer Kurve ziemlich steilen Aufstieges, der eigentlich nur durch unmerkliche Intervalle von Rückschritt oder Stagnation unterbrochen wird. Besonders seit dem 18. Jahrhundert und vor allem mit Ende des 19. und Beginn des 20. sehen wir durch den überaus raschen Wechsel von Betrachtungsweisen, Forschungsmethoden und Wertungen zahlreiche Entdeckungen, die für die Krankheitslehre der Phthise einen gewissen Abschluß bedeuten.

Wenn damit die weit zurückreichende Geschichte der Tuberkulose uns in vieler Hinsicht wertvollste Aufschlüsse bringt und uns auch eine gewisse Verbreitung der Schwindsucht im Altertum mit einiger Sicherheit erkennen läßt, so fehlen uns doch bis in die neueste Zeit Angaben, die auch nur einen annähernden Einblick in die Häufigkeit der Tuberkulose geben können. *Über*

den Umfang, in welchem insbesondere die Lungenschwindsucht während der vergangenen Perioden an den einzelnen Teilen der Erde geherrscht hat, gibt uns die Geschichte keinen Aufschluß.

III. Die Häufigkeit der Tuberkulose in den letzten Jahrzehnten unter besonderer Berücksichtigung des Verlaufes der Tuberkulosekurven seit der Mitte des 19. Jahrhunderts.

Dem Vorkommen der Krankheit zu allen Zeiten entspricht *die geographische Verbreitung der Lungentuberkulose* in der Gegenwart. HIRSCH gibt in seiner historisch-geographischen Pathologie Übersichtsbilder, die zugleich dartun, daß schon den Epidemiologen früherer Zeiten die auffallenden Differenzen der Häufigkeit der Tuberkulose an verschiedenen Orten und zu verschiedenen Zeiten bewußt waren. Die bis zur Mitte des vorigen Jahrhunderts vorliegenden Resultate epidemiographischer Studien lassen nach HIRSCH darüber keinen Zweifel zu, daß *klimatische Verhältnisse* für die Verbreitung und den Verbreitungsmodus der Tuberkulose im großen und ganzen nur von untergeordneter Bedeutung sind, weil die Krankheit — caeteris paribus — in allen geographischen Breiten gleichmäßig häufig vorkommt, „daß äquatorial oder subtropisch gelegene Gegenden von Phthisis nicht weniger heimgesucht sind, wie solche mit gemäßigttem oder arktischem Klima, daß die bei einer Vergleichung der Krankheitsfrequenz in den einzelnen Gebieten jeder Zone hervortretende Differenzen sich in allen Zonen gleichmäßig gestalten, daß die Krankheitsfrequenz in vielen Gegenden, ohne daß irgend welche Veränderungen im Klima eingetreten waren, unter anderweitigen Verhältnissen eine erhebliche Steigerung erfahren hat, daß also die noch immer geläufige Annahme einer Prävalenz der Krankheit in hohen, kalten oder gemäßigten Breiten ebenso irrig ist, wie die neuerlichst zur Geltung gebrachte Behauptung, daß Schwindsucht gerade in Landschaften mit warmem oder heißem Klima besonders häufig angetroffen wird“. Es kann naturgemäß im Rahmen dieser Darlegungen nicht im einzelnen die Ansicht der Statistiker und Epidemiologen um die Mitte des vorigen Jahrhunderts herum eingehender behandelt werden, jedoch sei kurz auf die seitens älterer Forscher vorgenommene Bewertung der die Morbiditäts- und Letalitätsziffern der Tuberkulose beeinflussenden Faktoren eingegangen. Die Behandlung dieser Frage ist ja auch deswegen nicht ohne Interesse, weil uns für die Klärung des Ursachengeflechts über den Rückgang der Tuberkulose gleichfalls eine Analyse der diesen Rückgang bedingenden Faktoren notwendig erscheint, da die Ansichten über die Wichtigkeit dieses oder jenes Faktors in der Literatur außerordentlich unterschiedlich sind.

Zwar interessierte früher weniger die Beantwortung der Frage, warum es in diesem oder jenem Lande zu einem Rückgang der Tuberkulose gekommen wäre, vielmehr beschäftigte man sich mit statistischen Studien über die verschiedenartigen Einflüsse der die Verbreitung auch sonstiger Infektionskrankheiten fördernden oder hemmenden Faktoren. Englische Forscher haben sich schon im Anfang der 60er Jahre des 19. Jahrhunderts sehr eingehend über die Beziehungen zwischen den *Bodenverhältnissen* und dem Vorkommen der Tuberkulose geäußert. Die Untersuchungen von BOWDITCH, MILROY sowie insbesondere auch von BUCHANAN zeigen, daß die Lungentuberkulose auf feuchtem

und undurchlässigem viel häufiger vorkommt als auf trockenem und durchlässigem Boden. Und so kommt BUCHANAN auf Grund seiner Untersuchungen in 50 Distrikten in den Grafschaften Kent, Surrey und Sussex über die Sterblichkeitsverhältnisse während des 10jährigen Zeitraumes 1851—1860 zu dem Schluß, daß die Tuberkulose der Lungen in den genannten Grafschaften im allgemeinen auf durchlässigem Boden seltener als auf undurchlässigem vorkommt, daß die Feuchtigkeit des Bodens die Ursache des Vorkommens von Schwindsucht unter der auf diesem Boden lebenden Bevölkerung abgibt (!) und daß sich eben bei einer sorgfältigen Durchforschung des hierbei gesammelten Beobachtungsmaterials kein anderes ursächliches Moment nachweisen lasse, das in eine so bestimmte Beziehung zur größeren oder geringeren Frequenz der Schwindsucht gebracht werden könne als die Bodenverhältnisse. Exakte Forschungen sind nach HIRSCH und nach eigenen Literaturstudien nach den Arbeiten von BUCHANAN und vor allem in den letzten Jahrzehnten über diese Beziehungen zwischen Boden und Tuberkulose des Menschen nicht angestellt worden. Eine Ausnahme stellt nur die soeben erschienene Veröffentlichung von F. WOLTER über die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit in den Kulturländern, ein Beitrag zur Epidemiologie der Tuberkulose, dar. Jedoch muß ich sagen, daß diese Arbeit *keine* Fortschritte im WOLTERSchen Sinne bringt: es fehlen die Beweise auf Grund ausreichender statistischer Studien. Deshalb sei hier nur soviel gesagt, daß WOLTER die Epidemiologie der Tuberkulose und die Ursachen des Rückganges der Tuberkulose im Lichte der SYDENHAM-PETTENKOFERSchen Auffassung von der örtlich-zeitlichen Bedingtheit der Seuchenentstehung betrachtet. Bekanntlich stellen nach dieser Auffassung die gasförmigen Emanationen eines siechhaften Bodens an einem Typhusort die primäre miasmatische Typhusursache dar. WOLTER sieht die Zusammenhänge zwischen Typhus- und Tuberkulosesterblichkeit als bewiesen an, und er ist weiter davon überzeugt, daß die soeben erwähnten gasförmigen Emanationen des siechhaften Bodens zugleich auf vorhandene Lungenaffektionen verschlimmernd einwirken, denn so komme es in der parallelgehenden Zu- und Abnahme der Sterblichkeitskurven beider Krankheiten zum Ausdruck. Hierbei spielt der Boden, seine Siechhaftigkeit oder seine Reinheit die erste Hauptrolle, während die Feuchtigkeitszustände im Boden die zweite Hauptrolle spielen, insofern als bei Wasserhochstand im Boden die Tuberkulosesterblichkeit eine geringere, bei niedrigerem, zumal sinkendem Wasserstande im Boden eine höhere ist, bis dann im Falle fortschreitender Bodenassanierung Tuberkulose- wie Typhussterblichkeit abnehmen. Schon hier sehen wir einen Widerspruch gegenüber der Auffassung älterer englischer Forscher, von denen soeben BUCHANAN zitiert worden war. WOLTER wird dann schließlich zu der Schlußfolgerung geleitet, daß die Tuberkulose als Volkskrankheit, wie die Seuchen überhaupt, einem Wandel unterliege, einem Wandel, der sich von gewissen örtlichen und zeitlichen d. h. klimatischen Faktoren, also von Boden und Klima abhängig erweist, und daß die Tuberkulose in ihrer Häufigkeit durch die Reinhaltung des menschlichen (und tierischen) Wohnbodens in Stadt und Land beeinflussbar ist. Während sich derart noch 1932 ein deutscher Autor auch für die Tuberkulose in der für ihn bekannten Weise festlegt, ersehen wir aus der englischen Literatur der Jahre um die Mitte des vorigen Jahrhunderts, daß die von englischen Forschern zusammengetragenen Beobachtungen zwar

beachtenswerte Tatsachen darstellen, daß aber doch wohl aus ihnen heraus noch kein Allgemeingültigkeit besitzendes Gesetz abgeleitet werden darf. Schon BUCHANAN hat dies zugeben müssen und PEARSE, DROEZE, RECK u. a. haben weitere Beweise hiergegen erbracht. Von der Bodenassanierung durch Kanalisation usw. in ihrer Bedeutung für den Rückgang der Tuberkulose kann nicht im einzelnen gesprochen werden, es sei jedoch darauf hingewiesen, daß schon die Statistiken der 60er und 70er Jahre nicht alle und unbedingt auf einen Zusammenhang zwischen Kanalisation und Tuberkulose in dem Sinne hindeuten, daß eben mit Einsetzen der Bodenassanierung eine Abnahme der Tuberkulose erfolgt. Dies zeigen schon die Statistiken von Danzig und Berlin (vgl. HIRSCH, S. 140).

Liest man mit Aufmerksamkeit die ältere Literatur, dann ist man überrascht, wie geringe Fortschritte in den letzten Jahren oder Jahrzehnten auf Grund unserer sozialhygienischen Erkenntnisse, auf die wir so stolz sind, im Grunde erzielt wurden. Originelle, neuartige Gedanken, die sich in wesentlichen Grundzügen von jenen verständnisvoller Ärzte früherer Zeiten über die Epidemiologie und Häufigkeit der Tuberkulose in Abhängigkeit von sozialen Faktoren unterscheiden, sind sehr spärlich oder müssen bei einem vergleichenden Studium des Schrifttums überhaupt vermißt werden. Überall sehen wir, daß die große Bedeutung sozialer Faktoren für das mehr oder minder häufige Vorkommen der Tuberkulose in verschiedenen Ländern, Städten, in mehr Agrar- oder mehr Industrieländern erkannt ist und auf die Verschiedenartigkeit der bei ihnen dominierenden hygienischen, sozialen und beruflichen Verhältnisse zurückgeführt wird. Um die Mitte des vorigen Jahrhunderts erkannte man durchweg die Ursachen für diese unterschiedliche Verteilung und deutete sie in der gleichen Weise, wie wir es heute im allgemeinen tun, nur daß die Maßstäbe, die Technik der statistischen Untersuchung und die Berücksichtigung der Fehlerquellen nicht, als Folge spezialistischer Schulung, einwandfrei gewonnen und verarbeitet werden konnten. Der Einfluß der soeben erwähnten *sozialen, hygienischen und beruflichen Verhältnisse* wurde in seiner Auswirkung ganz richtig in der unterschiedlichen Häufigkeit der Krankheit in Stadt und Land, in großen und kleinen Städten, in der Übervölkerung der Städte durch massenhafte Einwanderung, in den hygienisch ungünstigen Wohnungsverhältnissen und in den hiermit in Zusammenhang stehenden zahlreichen sozialen Mißständen erkannt. Während man sich, wie es wohl allgemein bekannt ist, über die Bedeutung der *Vererbung* gänzlich falsche Vorstellungen hinsichtlich ihres Zusammenhanges mit der Tuberkulosefrequenz machte, glaubte man doch an eine direkte Vererbung der Tuberkulose von Generation zu Generation (vgl. HIRSCH, BRÜNCKE, GJÖR, SMITH, MÜLLER u. a.), war man schon frühzeitig der an sich völlig richtigen Auffassung, daß der entscheidende Faktor in der Krankheitsgenese in der *Disposition* des Individuums für die Krankheit zu erblicken sei. Es erscheint nicht ohne Reiz, diesen Abschnitt zu beschließen mit den Worten LEICHTENSTERNs: „Trotz der glänzenden Entdeckung KOCHs starren uns in der Ätiologie der Schwindsucht noch viele Lücken und offene Fragen entgegen, welche dem Arzte, dem historisch-geographischen Pathologen und Statistiker, dem experimentellen Pathologen und Bakteriologen ein weites Feld gemeinsamer Arbeit anweisen. Nicht durch jenen übereilten Enthusiasmus, welcher von dem infektiellen Wesen der Schwindsucht als einer bereits völlig

aufgeklärten Tatsache spricht, wird der neuen Auffassungsweise ihre Stellung gesichert werden, sondern durch engste Arbeit und ausdauerndem Studium“, und HIRSCH ist der Ansicht, daß jene „Lücken“ viel größer sind als gemeinhin angenommen wird und daß man sich von der Ausfüllung dieser Lücken erst eine Lösung der Frage von der Bedeutung des Tuberkelbacillus für die *Entstehung* der Lungentuberkulose und anderer Tuberkuloseformen versprechen darf.

In diesem Zusammenhang erst und unter ausdrücklichem Hinweis auf die Deutung der klinischen und epidemiologischen Grundlagen der Tuberkulose in früheren Jahrhunderten bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts gewinnt eine Betrachtung der statistischen Unterlagen über die Morbidität, Mortalität und Letalität der Tuberkulose in den letzten 8 Jahrzehnten ihren tieferen Sinn, wobei sich eine derartige statistische Betrachtung naturgemäß nicht an der Aneinanderreihung der Zahlenreihen erschöpfen darf, vielmehr den lebendigen Zusammenhang mit dem epidemiologischen Geschehen stets im Auge behalten muß. Aus Zahlen über die Tuberkulosehäufigkeit seit dem 17. Jahrhundert erkennen wir mit ziemlicher Sicherheit, daß die Tuberkulose in früheren Jahrhunderten eine geringere Verbreitung hatte als heute und daß sie zahlenmäßig vor allem geringer war als im Laufe des vergangenen Jahrhunderts. In seiner bekannten Arbeit über die Sterblichkeit im 18. Jahrhundert beschäftigt sich K. KISSKALT (1) auch mit der Tuberkulose. KISSKALT weist nachdrücklichst daraufhin, mit welcher Skepsis man an eine Durchsicht der Listen des 18. Jahrhunderts gehen müsse; aus diesem Grunde und wegen der Ungenauigkeiten in der Nomenklatur verzichtet KISSKALT auf jede Berechnung der Tuberkulosesterblichkeit. Wenn man somit auch selbst zu größter Vorsicht veranlaßt wird, dürfte doch aus den Studien von GOTTSTEIN und SUNDBÄRG hervorgehen, daß im 18. und bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts die Tuberkulose zahlenmäßig zugenommen hat. Auf die Zeit der zunehmenden Tuberkuloseverbreitung in allen europäischen Ländern folgte durchweg mit den 70er und 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts eine Zeit sinkender Tuberkulosesterblichkeit. Wie überhaupt in dem vorstehenden Referat, so soll auch in diesem Abschnitt auf die Wiedergabe von zahlreicher Tabellen und Kurven verzichtet werden. Einige müssen jedoch zur Erläuterung der wichtigsten Fragen demonstriert werden, so die Tabelle I und die Abb. 1.

Die Tabelle I soll durch einen Vergleich der Sterblichkeit an Tuberkulose der letzten Jahre in Preußen mit jener früherer Jahre die recht beträchtliche Abnahme dieses Krankheitsbildes zeigen, während die Abb. 1 die gleichen Verhältnisse nur in einer anderen Berechnung (auf 10 000 Lebende und 100 Todesfälle) wiedergibt.

Für die statistische Bewertung einer Krankheit wie die Tuberkulose ziehen wir vor allem drei Maßzahlen heran, die Mortalität, die Morbidität und die Letalität. Auf die Schwierigkeiten, die sich gerade bei der Gewinnung zuverlässiger Werte für statistische und epidemiologische Untersuchungen bei der Tuberkulose ergeben, kann nicht näher eingegangen werden; es sei insbesondere in diesem Zusammenhang auf die Darlegungen von KISSKALT und GOTTSTEIN (2) verwiesen. Im einzelnen finden sich sehr genaue Angaben über die Schwierigkeiten und über die Methodik der Tuberkulosestatistik bei S. ROSENFELD. Da wir aber auch in unseren folgenden Darlegungen die Tuberkulosesterblichkeit über einen Zeitraum von mehreren Jahrzehnten verfolgen, muß man sich

darüber klar sein, daß wie bei jeder anderen Todesursachenstatistik auch der Tuberkulosesterblichkeitsstatistik Fehler und Mängel anhaften, die vor allem in der mangelhaften Genauigkeit der Diagnosestellung, der fehlerhaften Einreihung, in Wandlungen der ärztlichen Anschauungen über eine Krankheit, der mangelhaften Erfassung der Tuberkulose der übrigen Organe u. a. begründet

Tabelle 1.
(Nach GOTTSTEIN, 2, S. 12.)

In Preußen starben

Im Jahre	Von je 100000 Lebenden starben		Von je 100 Todesfällen entfielen auf Tuberkulose	Im Jahre	Von je 100000 Lebenden starben		Von je 100 Todesfällen entfielen auf Tuberkulose
	über- haupt	an Tuber- kulose			über- haupt	an Tuber- kulose	
1876	2559	310	12,1	1903	1991	197	9,8
1877	2568	320	12,5	1904	1946	192	9,9
1878	2584	325	12,6	1905	1976	191	9,7
1879	2478	325	13,1	1906	1804	173	9,6
1880	2539	311	12,3	1907	1796	172	9,6
1881	2498	309	12,4	1908	1803	165	9,1
1882	2533	309	12,2	1909	1711	156	9,1
1883	2542	318	12,5	1910	1613	153	9,5
1884	2538	310	12,2	1911	1721	151	8,8
1885	2504	308	12,3	1912	1549	146	9,4
1886	2620	311	11,9	1913	1490	137	9,0
1887	2392	293	12,3	1914	1816	139	7,7
1888	2288	289	12,6	1915	2136	146	6,8
1889	2314	280	12,1	1916	1866	158	8,5
1890	2397	284	11,3	1917	2000	205	10,3
1891	2298	267	11,6	1918	2394	230	9,6
1892	2347	250	10,7	1919	1580	215	13,0
1893	2421	250	10,3	1920	1537	158	10,3
1894	2176	239	11,0	1921	1361	135	9,9
1895	2175	233	11,7	1922	1407	142	10,2
1896	2090	230	10,6	1923	1355	153	11,3
1897	2116	218	10,6	1924	1278	122	9,6
1898	2037	201	10,6	1925	1185	109	9,2
1899	2182	207	9,4	1926	1159	100	8,1
1900	2231	211	9,5	1927	1193	96,2	8,0
1901	2068	195	9,5	1928	1153	89,6	7,8
1902	1933	190	9,9				

liegen. Sehr eindrucksvolle Beispiele hierfür findet man bei L. TELEKY, der auch aus seinen kritischen Darlegungen die Schlußfolgerungen zieht, daß man 1. bei *Vergleichen der Tuberkulosesterblichkeit* zwischen verschiedenen Orten und Zeiten mit großer Vorsicht vorgehen muß; 2. neben der Sterblichkeit an Lungentuberkulose die Sterblichkeit an *Erkrankungen der Atmungsorgane* mit in die Betrachtungen einbeziehen muß und daß 3. die Ausweise über die Tuberkulose überhaupt unverlässlicher sein werden, als die über Lungentuberkulose allein.

Nicht nur was die statistische Bearbeitung der Tuberkulose und die sich hieraus für die Bekämpfung usw. ableitenden Folgerungen anbetrifft, sondern auch in mancher anderen Hinsicht nimmt die Tuberkulose unter den übertrag-

baren endemischen Krankheiten eine besondere Rolle ein. Mit A. GOTTSTEIN fallen bei allen Infektionskrankheiten zunächst vier Faktoren ins Gewicht: die Häufigkeit, die Dauer, der Ausgang und die Bindung an ein bestimmtes Lebensalter. „In sämtlichen vier Punkten ragt die Tuberkulose über alle anderen infektiösen epidemischen Krankheiten weit hinaus“. Hinsichtlich der *Häufigkeit* mit ihren Auswirkungen auf die Todesziffer kamen zu Anfang des Jahrhunderts bei 100 000 Lebenden auf 5 der wichtigsten Infektionskrankheiten in Deutschlands Großstädten nach GOTTSTEIN:

Scharlach	24	Todesfälle
Masern	23	„
Typhus	11	„
Diphtherie	28	„
Tuberkulose . . .	223	„

Während nun seit Anfang des Jahrhunderts Scharlach, Masern, Typhus und Diphtherie um ein Vielfaches zurückgegangen sind, ist es bei der Tuberkulose nur um ein wenig geringer als die Hälfte der Fall.

Während die meisten anderen Krankheiten schlimmstenfalls nach Wochen oder gelegentlich nach Monaten rechnen, nimmt die Tuberkulose auch hinsichtlich der *Dauer* eine Sonderstellung ein, rechnen wir sie doch nach Jahren und Jahrzehnten. Hinsichtlich des *Ausganges* liegt mit GOTTSTEIN die Tödlichkeit der Erkrankung für die meisten akuten Infektionskrankheiten in Deutschland bei 5—15%, bei der Tuberkulose hingegen, wenn auch in einer gewissen Abhängigkeit vom Lebensalter, durchweg um ein Mehrfaches höher. Im Gegensatz zu der Mehrzahl der anderen ansteckenden Krankheiten ist die Tuberkulose *nicht* an irgendein *Lebensalter* gebunden. Die *wirtschaftliche Bewertung* dieses Krankheitsbildes ist daher ganz anders. Ist die volkswirtschaftliche Bedeutung bei den akuten Kinderkrankheiten gering, beim Typhus mit seiner relativ niedrigen Krankheitsdauer aber in seinem überwiegenden Vorkommen in den mittleren Lebensaltern schon sehr beträchtlich, so ist die volkswirtschaftliche Bedeutung der Tuberkulose mit der viel längeren Krankheitsdauer unendlich wichtiger. Aus diesen Gründen auch resultiert gerade „die Ausnahmestellung der Krankheit in *allen* Fragen der Heilkunde, Hygiene und Gesundheitspolitik“ (A. GOTTSTEIN, 2, S. 12).



Abb. 1. Todesfälle an Tuberkulose in Preußen.
Ausgezogene Linie auf 10 000 Lebende.
Gestrichelte Linie auf 100 Todesfälle.
(Nach GOTTSTEIN, 2, S. 15.)

1. Häufigkeit und Verlauf der Tuberkulosekurven seit der Mitte des 19. Jahrhunderts in den verschiedenen Kulturstaaten.

In der Tabelle 2 und in der Abb. 2 sind auf Grund der umfangreichen Tuberkulosestatistik, die in den Heften 2 und 3 der monatlichen epidemiologischen Berichte der Hygienesektion des Völkerbundes erschienen sind, die wichtigsten Zahlen über die Sterblichkeit an Lungentuberkulose in verschiedenen Ländern sowie die Kurven über den Verlauf der Tuberkulosesterblichkeit (an allen Formen und in einer gewissen Anzahl von Ländern) zusammengestellt. Auf eine Wiedergabe der Tuberkulosesterblichkeitszahlen *aller* Formen (Tabelle 5, S. 51 des

Tabelle 2. Sterblichkeit an Lungentuberkulose in verschiedenen Ländern während der Jahre 1851—1930, bezogen auf 100 000 Einwohner. (Nach Rapp. épidémiol. sect. hyg. 1931, No 2, 50.)

Jahr	Belgien	Dänemark	England	Finnland	Norwegen	Schottland	Bayern	Neuseeland	Niederlande	Schweiz	Australien	Japan	Italien	Serbien	Deutschland	U.S.A.	Spanien	Frankreich	
1851—1855	351	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1856—1860	314	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1861—1865	305	246	249	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1866—1870	247	248	249	374	204	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1871	235	285	—	—	—	270	—	97	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1872	222	270	—	—	—	256	—	72	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1873	219	270	—	—	—	241	223	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1874	215	290	—	—	—	226	—	85	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1875	230	290	—	—	—	248	—	95	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1876	224	265	—	—	—	239	—	79	—	198	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1877	219	261	—	—	—	232	—	81	—	196	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1878	223	251	—	—	—	233	236	78	224	203	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1879	211	263	—	—	—	227	—	89	—	204	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1880	204	249	—	—	—	218	—	94	—	193	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1881	206	247	183	—	—	207	232	95	—	199	122	—	—	—	—	—	—	—	—
1882	196	256	185	—	—	212	247	89	—	209	132	—	—	—	—	—	—	—	—
1883	201	245	188	—	—	221	256	100	201	212	127	—	—	—	—	—	—	—	—
1884	200	249	183	—	—	207	261	96	—	205	135	—	—	—	—	—	—	—	—
1885	193	236	177	—	—	205	272	90	—	221	134	—	—	—	—	—	—	—	—
1886	181	222	174	—	—	205	269	86	—	221	126	94	—	—	—	—	—	—	—
1887	179	231	162	—	—	190	—	90	—	177	124	93	107	—	—	—	—	—	—
1888	187	252	157	—	—	179	—	79	—	212	122	100	108	—	—	—	—	—	—
1889	167	224	157	—	—	179	—	82	—	210	116	106	106	—	—	—	—	—	—
1890	179	228	168	—	—	191	—	84	—	225	117	114	107	—	—	—	—	—	—
1891	186	219	160	—	—	182	—	79	—	207	111	134	100	—	—	—	—	—	—
1892	170	207	147	—	—	166	—	82	—	193	107	139	102	—	—	—	—	—	—
1893	158	197	147	—	—	168	289	82	—	189	109	140	97	254	207	—	—	—	—
1894	157	190	138	—	—	171	289	85	—	202	106	126	101	—	243	—	—	—	—
1895	150	189	140	—	—	183	283	80	—	205	102	140	102	—	237	—	—	—	—

genannten Völkerbundsberichtes) konnte verzichtet werden, da die Kurven der Lungentuberkulose und die der anderen Tuberkuloseformen außerordentlich ähnlich sind und praktisch den gleichen Verlauf zeigen. Eine Betrachtung der Tabelle und vor allem der Kurven zeigt, daß die Tuberkulosesterblichkeit sich in fast allen Ländern vermindert hat, über die statistische Angaben zur Verfügung stehen. Zwar ist der Verlauf und der Beginn des Abfalls verschieden; in einigen Ländern (wie in Belgien, England und Schottland) beginnt der Abfall frühzeitiger, schon in den 60er und 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts, während in anderen Ländern die Kurven zunächst einen Anstieg aufweisen, um nach Erreichen eines Maximums stark und stetig abzufallen (Deutschland, Schweiz, Tschechoslowakei, Bayern, Ungarn, Norwegen u. a.). Interessanterweise wird das Maximum der Tuberkulosesterblichkeit in den verschiedenen

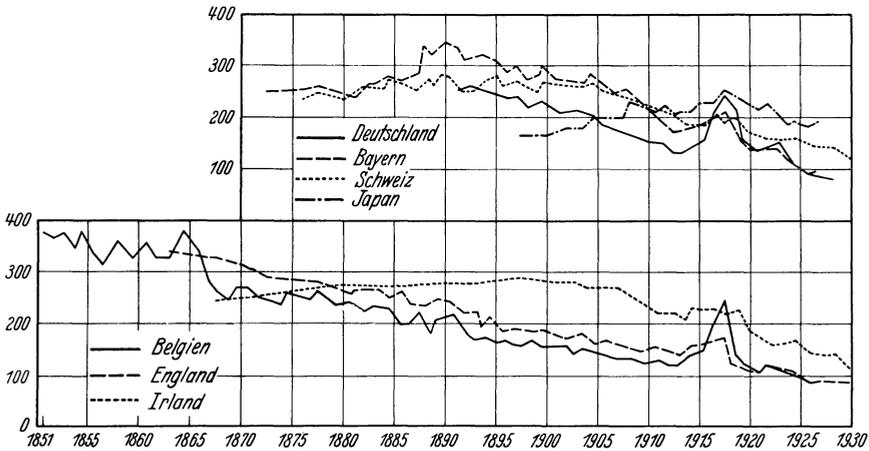


Abb. 2. Kurvenverlauf der Tuberkulosesterblichkeit an allen Formen in einer Reihe von Ländern.

Ländern nicht ungefähr zu der gleichen Zeit erreicht, zum Teil sehen wir sogar bei benachbarten Ländern recht beträchtliche Zeitdifferenzen. So wird das Maximum der Tuberkulosesterblichkeit beispielsweise in Schottland um 1871, in Bayern und in der Schweiz um 1890, in Ungarn zwischen 1896 und 1905, in der Tschechoslowakei 1905 und in Japan 1909 erreicht. Durch das Fehlen einwandfreier statistischer Berichte aus früheren Jahrzehnten sind wir nicht immer in der Lage, mit Sicherheit zu sagen, wann der Anstieg der Tuberkulosesterblichkeit in den verschiedenen Ländern erfolgt ist. Es stehen uns nur Vermutungen zu, die uns aber wohl ein angenähert richtiges Bild liefern. Bedienen wir uns, wie es auch in den epidemiologischen Berichten der Hygienesektion des Völkerbundes geschehen ist, der von SUNDBÄRG veröffentlichten schwedischen Statistiken, die dann von NEANDER fortgeführt wurden. Aus dieser Tabelle 3 und der hieraus abgeleiteten Abb. 3 geht hervor, daß von den Jahren 1750 ab in Schweden und in Stockholm ein dauernder Anstieg bis etwa zum Jahre 1830 erfolgte; das Maximum wird nach dieser Statistik im Mittel der 10 Jahre 1821 bis 1830 mit 277 Todesfällen an Lungentuberkulose auf 100 000 Lebende in Schweden, mit 931 in Stockholm erreicht. Eine weitergehende Analyse des schwedischen Materials, unter Berücksichtigung der verschiedenen Provinzen

und je nach der vorwiegenden Beschäftigungsart der Bewohner, zeigt uns das bekannte Resultat eines primären Erreichens des Maximums der Tuberkulosesterblichkeit bei weitgehend und frühzeitig urbanisierten Provinzen, während das Maximum langsamer und zögernder in den abgelegeneren und vorwiegend landwirtschaftltreibenden Provinzen erreicht wird. Überraschend ist nach der Statistik von SUNDBÄRG das zahlreiche Vorkommen der Tuberkulose und die hohen Sterblichkeitszahlen um die Mitte des 18. Jahrhunderts in Stockholm mit einer Sterblichkeitsziffer von 732 auf 100000 Lebende in dem Jahrzehnt von 1751—1760. Ein steiler Anstieg folgt mit dem Erreichen des Maximums nach der vorliegenden Statistik im Jahrzehnt 1821—1830 mit 931 Tuberkulose-todesfällen auf 100000 Lebende. Im Jahre 1876 war diese Ziffer immer noch 430, jedoch verminderte sie sich von hier ab fort-dauernd, um nach dem Kriege in den Jahren von 1921—1925 nur noch einen Durchschnitt von 140 darzustellen. Auf Grund vergleichender statistischer Untersuchungen — in anderen Ländern und in Großstädten verschiedener Kulturstaaten — werden die

Tabelle 3. Die Sterblichkeit an Lungentuberkulose und „Phthise“ auf 100000 Einwohner in Schweden und in Stockholm seit dem Jahre 1750. (Nach Rapp. épidémiol. 1931, No 2, 52, Tab. VI.)

Jahr	Schweden	Stockholm
1751—1760	213	732
1761—1770	203	698
1771—1780	208	744
1781—1790	231	877
1791—1800	240	850
1801—1810	251	837
1811—1820	269	872
1821—1830	277	931
—	—	—
1901—1905	188	227
1906—1910	169	230
1911—1915	157	224
1916—1920	147	203
1921—1925	119	140

vorstehenden Ergebnisse im Prinzip bestätigt. Insbesondere gibt die Tabelle 5, in der die Mortalitätsziffern an Lungentuberkulose in einer Reihe verschiedener

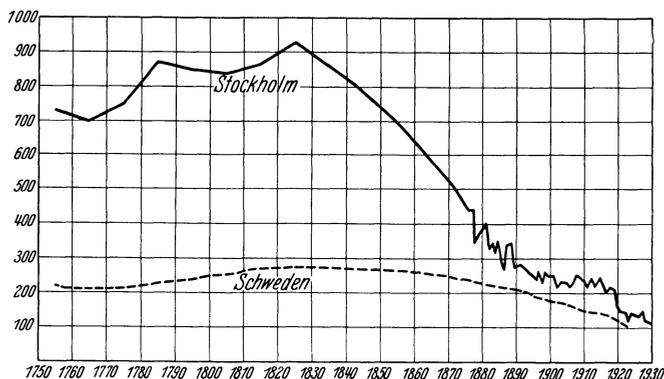


Abb. 3. Verlauf der Tuberkulosesterblichkeitskurven in Schweden und in Stockholm seit dem Jahre 1750. (Nach Rapp. épidémiol. sect. hyg. 1931, No 2, 53, Abb. 2.)

Städte, bezogen auf 100000 Einwohner und für die Jahre 1851—1930 angegeben, aufgeführt werden, ein sehr eindruckvolles Bild von dem außerordentlichen Abfall der Tuberkulose seit den 70er Jahren des 19. Jahrhunderts.

Sehr eingehende Darlegungen über die Tuberkulosesterblichkeit in Europa, unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse bei einer Reihe wichtigerer

Länder, finden sich bei G. WOLFF (2). Nach kritischem demographischen Vorbemerkungen, die für statistische Untersuchungen über die Beeinflussung der Tuberkulosesterblichkeitskurven seitens äußerer Faktoren von prinzipieller Bedeutung sind, behandelt G. WOLFF in dieser Arbeit zunächst Großbritannien und Irland. Wegen der Wichtigkeit der englischen Zahlen möchte ich dieser Arbeit die Tabellen 6, 7 und 8 entnehmen. Eine Betrachtung dieser Zusammenstellungen zeigt, daß das am dichtesten bevölkerte England und Wales mit seinen zahlreichen großen Industriestädten bei weitem den günstigsten Stand hinsichtlich der Tuberkulosemortalität in Großbritannien aufweist. Aus diesen Tabellen ist ersichtlich, daß nach G. WOLFF von 100 000 Einwohnern im Jahresdurchschnitt der Jahre 1906—1910 starben:

	In England und Wales	In Schottland	In Irland
An Lungentuberkulose.	110,7	130,0	191,0
An Tuberkulose überhaupt.	156,8	202,1	252,6

Der Unterschied zwischen diesen Relativzahlen ist bei den drei benachbarten Ländern außerordentlich beträchtlich und besonders wichtig erscheint der Hinweis, daß nach den Tabellen 6—8 im Gegensatz zu den regelmäßigen Abnahmen der Tuberkulosesterblichkeit in England und Schottland die Tuberkulosesterblichkeit nach der Tabelle 8 vom Jahre 1866 bis zum Jahrfünft 1901—1905 in Irland nicht nur keine Abnahme sondern vielmehr eine Zunahme erfahren hat. In dem reinen Industriebezirk Englands und Wales hat sich die Sterblichkeit an Lungentuberkulose in den Jahren 1906—1910 auf 110,7 auf je 100 000 der Bevölkerung gegenüber 252,8 in den Jahren 1861—1865 um mehr als die Hälfte verringert. Wir sehen somit, daß in dem ersten und dicht besiedelten Industriestaat England gegenüber dem dünnbesiedelten Irland mit überwiegender bäuerlicher Bevölkerung ein schnellerer, steilerer und intensiverer Abfall der Tuberkulosesterblichkeit erfolgt. Die Ursachen sollen uns an dieser Stelle noch nicht näher beschäftigen: sicherlich ist aber die schnellaufblühende Industrie Englands auf den Wohlstand und die Versorgung der durch sie beschäftigten Arbeitermassen nicht ohne Einfluß gewesen, Wohnungs- und Ernährungsfragen haben sich in größerem Umfange den Bedürfnissen der Arbeitermassen anpassen können, die hygienische Situation der Bevölkerung ist in dem Industriestaat England in ganz anderer Weise gehoben und gefördert worden als in der bäuerlichen Bevölkerung Irlands. G. WOLFF sagt mit Recht, „es wäre naiv, daraus den Schluß zu ziehen, daß die Fabrikätigkeit an sich einem Sanatoriumsaufenthalt gleichkommt“. Sicherlich ergibt aber die Statistik, daß die industrialisierte und urbanisierte Bevölkerung Englands und Schottlands der Tuberkulose in einem geringeren Maße zum Opfer fällt als die bäuerliche Bevölkerung Irlands (vgl. S. 22, 45).

Die entsprechenden Untersuchungen für ganz *Frankreich* ergeben gegenüber England ungünstige Verhältnisse. Von maßgebender Bedeutung hierfür dürften die Differenzen im Wirtschaftscharakter Englands und Frankreichs sein, wenn wir nach G. WOLFF sehen, daß in England beispielsweise 1911 nur 8,5% der Erwerbstätigen in der Land- und Forstwirtschaft beschäftigt gewesen sind, in Frankreich hingegen im gleichen Jahre 40,7%. Berücksichtigen wir vergleichsweise den Jahresdurchschnitt 1906—1910, dann liegt die Sterblichkeit an Lungentuberkulose in Frankreich mit 267,5, an Tuberkulose überhaupt mit 322,3 weit höher als die entsprechenden Zahlen in England mit 110,7 bzw.

156,8 und selbst noch höher als in Irland mit 191,0 bzw. 252,6. Ohne Zweifel sehen wir somit, daß in der vorwiegend landwirtschaftlich tätigen Bevölkerung Frankreichs die Tuberkulosesterblichkeit eine viel größere Durchschnittsziffer erreicht als in dem Industrieland England. Dies geht bereits aus der Tabelle 4

Tabelle 4. Frankreich (Städte von 5000 Einwohnern und mehr).
(Nach G. WOLFF, 2, S. 79, Tab. 29.)

	Sterbefälle an Tuberkulose			Auf je 100000 der Bevölkerung starben an	
	der Lungen	der Meningen	der anderen Organe	Lungen-tuberkulose	Tuberkulose überhaupt
1891—1895	31734	9360		255,0	336,0
1896—1900	32737	3812	6072	248,8	323,6
1901—1905	37482	3580	4053	267,3	321,7
1906—1910	39441	3889	4184	267,5	322,3
		Ganz Frankreich			
1906—1910	72094	6639	8378	183,1	221,3

hervor, für die Nachkriegsverhältnisse in aller Eindeutigkeit auch aus der Tabelle 2. — Es sei davon Abstand genommen, auf weitere Einzelheiten betreffend die Tuberkulosesterblichkeit anderer Länder einzugehen. Interessante Angaben finden sich bei G. WOLFF (2) über Belgien, Italien, Schweiz, Niederlande, Dänemark, Norwegen, Schweden, Finnland, Rußland, Balkanstaaten, Spanien, Österreich-Ungarn und das Deutsche Reich.

Bis zur Mitte des vorigen Jahrhunderts war nach allen vorliegenden statistischen Angaben, auch wenn wir sie mit aller Vorsicht betrachten, die Tuberkulosesterblichkeit gegenüber der Gegenwart und wahrscheinlich auch gegenüber früheren Jahrhunderten außerordentlich hoch. Seit den 60er bzw. 70er Jahren des 19. Jahrhunderts geht die Sterblichkeit zurück. Dieser Rückgang setzt aber bei den verschiedenen Ländern ganz unterschiedlich ein, zum Teil hält die hohe Sterblichkeit in einzelnen Ländern noch bis um die Jahrhundertwende an. Nach den Ausführungen von A. GOTTSTEIN (2) ist anzunehmen, daß die Verhältnisse von 1700 denen von 1900 gleichzusetzen sind und daß etwa zwischen 1780 und 1880 eine überaus hohe Erhebungswelle liegt mit dem Scheitel um 1830—1860.

2. Die Unterschiede in der Tuberkulosesterblichkeit in Stadt und Land.

In der Tabelle 5 auf S. 18 sind bereits die Mortalitätsziffern an Lungentuberkulose für eine Reihe größerer Weltstädte zusammengestellt worden, die ein gutes Bild von den Schwankungen der Tuberkulosehäufigkeit seit den 70er Jahren des 19. Jahrhunderts geben. Die Tabelle zeigt einerseits die abnorme große Häufigkeit der Tuberkulose bis zur Jahrhundertwende, andererseits aber auch den starken Abfall in den letzten Jahrzehnten. In der Tabelle 9 sind nach dem vielfach verwendeten Bericht der Hygienesektion des Völkerbundes die Tuberkulosesterblichkeitsziffern verschiedener Länder mit jenen ihrer Hauptstädte verglichen. Ein Vergleich der einzelnen Zahlenreihen unter-

Tabelle 5. Die Sterblichkeit an Lungentuberkulose in verschiedenen Städten. Todesfälle auf 100000 Einwohner.
(Nach Kapp. épidémiol. 1931, 54, Tab. VII.)

Jahr	London	Kopen- hagen	Berlin	Oslo	Budapest	Amsterdam	Stockholm	Paris	Montreal	Melbourne	Sydney	Helsingfors	Zürich	New-York Stadt	Brüssel	Edinburg	Rio de Janeiro
1851—1860	286	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1861—1870	284	301	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1871		340	432	350	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1872		340	381	350	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1873		360	341	350	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1874		370	331	754	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1875		370	341	820	243	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1876		310	330	855	255	430	417	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1877		310	354	798	237	431	404	308	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1878		280	338	828	247	245	405	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1879		310	326	825	254	362	398	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1880		320	347	801	252	375	395	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1881		300	331	758	239	403	412	—	—	227	—	—	—	—	—	—	—
1882		300	323	683	230	325	443	—	—	231	—	—	—	—	—	—	—
1883		270	346	739	234	336	459	283	—	233	—	—	—	—	—	—	—
1884		280	346	720	237	317	459	—	—	244	193	—	—	—	—	—	—
1885		250	346	677	251	244	432	—	—	239	203	—	—	—	—	—	—
1886	208	230	323	689	255	291	452	—	—	212	172	—	—	—	—	—	—
1887		260	298	596	225	276	439	—	—	232	162	—	—	—	—	—	—
1888		270	295	615	222	234	419	256	—	215	168	—	—	—	—	—	—
1889		250	311	510	231	335	440	—	—	208	141	—	—	—	—	—	—
1890		235	281	558	237	279	448	—	—	200	148	—	—	—	—	—	—
1891	202	213	279	305	498	208	286	424	—	173	143	—	—	—	—	—	—
1892	189	196	254	286	432	196	279	409	—	192	123	—	—	—	—	—	—
1893	191	186	271	289	425	211	266	415	238	185	117	334	—	—	—	—	—
1894	174	199	244	253	382	209	258	388	—	176	116	—	—	—	—	—	—
1895	183	197	249	302	423	205	255	411	—	182	100	—	—	—	—	—	—
													223				

1896	173	190	233	258	391	200	240	388	159	98	283	217	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1897	177	181	221	268	357	190	259	368	161	88	283	217	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1898	177	175	209	284	349	183	231	376	169	107	266	236	236	236	239	239	236	236	236	236	239	239	236	236
1899	188	171	219	281	396	172	256	380	135	101	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1900	173	184	233	276	384	184	243	383	140	95	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1901	166	155	219	232	345	151	246	403	155	114	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1902	161	119	204	204	346	141	230	395	143	103	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1903	157	141	193	212	350	127	214	391	140	101	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1904	165	149	210	219	379	142	222	382	135	96	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1905	146	158	215	278	409	146	222	379	122	81	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1906	149	147	187	224	371	142	210	378	115	78	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1907	146	138	187	219	372	150	217	397	116	74	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1908	139	148	188	215	337	131	249	386	115	70	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1909	140	132	184	199	322	140	241	364	97	69	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1910	123	118	176	187	308	131	233	350	97	72	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1911	135	132	168	183	334	133	213	343	99	69	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1912	135	138	168	191	316	122	233	330	100	57	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1913	130	118	157	186	308	116	213	328	88	65	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1914	140	124	166	173	285	125	226	328	89	56	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1915	149	119	179	164	353	122	233	315	77	51	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1916	144	150	195	175	465	148	211	303	86	54	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1917	153	156	289	160	583	160	199	296	164	46	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1918	158	101	284	166	586	185	214	287	83	48	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1919	118	102	240	151	425	162	205	248	87	66	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1920	104	93	—	163	387	125	184	222	150	79	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1921	107	93	—	138	318	98	145	238	120	58	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1922	108	88	—	143 ¹	328	84	144	232	121	52	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1923	97	79	—	139	337	81	129	231	127	69	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1924	98	99	—	144	346	77	142	246	123	58	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1925	95	86	—	—	246	72	140	241	120	63	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1926	88	84	104	120	244	72	138	236	116	54	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1927	91	78	103	137	255	69	149	202	109	47	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1928	89	74	95	88 ¹	245	57	131	192	108	52	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1929	96	75	105	91 ¹	235	62	126	200	115	55	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1930	84	71	—	83 ¹	196	53	119	196	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

¹ Groß-Berlin.

Tabelle 6. England und Wales.
(Nach G. WOLFF, 2, S. 75, Tab. 26.)

	Sterbefälle an Tuberkulose			Auf je 100000 der Bevölkerung starben an	
	der Lungen	der Meningen	der anderen Organe	Lungen-tuberkulose	Tuberkulose überhaupt
1861—1865	62 149	16 187		252,8	331,2
1866—1870	53 736	16 522		244,8	320,1
1871—1875	51 928	16 931		221,8	294,1
1876—1880	51 091	9 650	11 633	204,1	289,1
1881—1885	48 762	7 024	11 898	183,1	254,2
1886—1890	46 032	6 787	12 550	163,6	232,3
1891—1895	43 520	6 737	12 877	146,1	211,9
1896—1900	41 725	6 521	11 821	132,2	190,4
1906—1910	38 811	5 820	10 321	110,7	156,8
1911—1915	38 936	5 052	7 459	108,2	142,9

Tabelle 7. Schottland.
(Nach G. WOLFF, 2, S. 75, Tab. 27.)

	Sterbefälle an Tuberkulose			Auf je 100000 der Bevölkerung starben an	
	der Lungen	der Meningen	der anderen Organe	Lungen-tuberkulose	Tuberkulose überhaupt
1861—1865	7 914	1 749	1 509	253,4	357,7
1866—1870	8 572	1 891	1 621	261,6	368,8
1871—1875	8 535	1 964	1 763	248,0	356,3
1876—1880	8 338	1 977	1 899	229,3	336,1
1881—1885	7 998	1 443	1 659	215,3	297,0
1886—1890	7 436	1 192	1 563	188,5	258,3
1891—1895	7 168	1 189	1 578	173,9	241,0
1896—1900	7 151	1 249	1 748	164,6	233,6
1901—1905	6 618	1 164	2 008	146,0	216,0
1906—1910	6 079	1 396	1 990	130,0	202,1
1911—1915	5 213	1 034	1 764	110,9	170,4

Tabelle 8. Irland.
(Nach G. WOLFF, 2, S. 76, Tab. 28.)

	Sterbefälle an Tuberkulose			Auf je 100000 der Bevölkerung starben an	
	der Lungen	der Meningen	der anderen Organe	Lungen-tuberkulose	Tuberkulose überhaupt
1866—1870	9 983	1 085	2 399	182,5	246,2
1871—1875	10 171	1 095	2 232	190,6	252,9
1876—1880	10 535	1 120	2 359	200,1	266,2
1881—1885	10 470	1 000	1 917	207,9	265,9
1886—1890	10 192	892	1 860	211,9	269,2
1891—1895	9 869	867	1 941	214,0	274,9
1896—1900	9 607	1 098	2 022	213,2	282,5
1901—1905	9 511	701	1 973	215,2	275,7
1906—1910	8 370	785	1 914	191,0	252,6
1911	7 584	660	1 379	172,8	219,2
1912	7 452	637	1 348	169,8	215,0

einander zeigt überaus interessante Verhältnisse: Vor und um die Jahrhundertwende stets ein zum Teil sehr beträchtliches Überwiegen der Großstadtziffern über den Landesdurchschnitt, in dem Zeitraum von 1901—1905 ein deutliches Näherkommen beider Ziffern, zu erklären durch die beträchtliche Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit in den großen Städten und in den letzten Untersuchungszeiten um 1926 und 1928 eine weitere Annäherung mit gelegentlichem Unterschreiten der Durchschnittszahlen des Landes. Zweifellos ist die Abnahme damit in den Städten regelmäßiger und stärker als auf dem Lande. Im Zusammenhang hiermit können wir entgegen vielen Veröffentlichungen, nach denen die Tuberkulosesterblichkeit auf dem Lande geringer sei als in industriereichen Städten, in Übereinstimmung mit REDEKER und G. WOLFF feststellen, daß diese Behauptungen bei richtiger statistischer Verarbeitung des vorliegenden Urmaterials unzutreffend sind. Aber: Sowohl die für den Staat New-York, für Großbritannien und für Preußen bearbeiteten Tuberkulosestatistiken zeigen, daß die mit der Industrialisierung verbundenen Errungenschaften die zweifellos mit der industriellen Betätigung einhergehenden Nachteile überwiegen und damit einen dauernden Fortschritt in der Gesundheitslage der städtischen Bevölkerung bei normaler wirtschaftlicher Lage bedeuten. Die dieser Auffassung entgegenlautenden Mitteilungen dürften im wesentlichen darauf zurückzuführen sein, daß niedere Zifferen auf dem Lande durch mangelhafte Erhebungen bei der Feststellung der Todesursachen vorgetäuscht wurden. Eine große Reihe von Fehlerquellen werden besonders durch REDEKER und G. WOLFF angeführt. Die früher außerordentlich beträchtlichen Unterschiede in der Tuberkulosesterblichkeit von Stadt und Land beginnen sich darnach also in den Kulturländern zu verwischen und die Sterblichkeitskurven haben sich in Stadt und Land zum Teil bereits überschritten. Die mit der Industrialisierung eines Landes im allgemeinen einhergehenden Konstitutionsschädigungen der Bevölkerung (ungesunde Arbeitsverhältnisse, hohe Wohndichte usw.) werden oft ausgeglichen durch eine Hebung des Lebensstandards, verbesserte Verdienstmöglichkeiten und verbesserte häusliche Hygiene, sowie durch die sozialen Einrichtungen des Industriestaates (Säuglings- und Schulkinderfürsorge, soziale Versicherung, allgemeine Wohlfahrtspflege). Näheres vgl. S. 90f.

3. Die Beteiligung der einzelnen Altersklassen an der Tuberkulosesterblichkeit (unter Berücksichtigung der Geschlechter).

Für alle Studien über den Tuberkuloserückgang ist eine Analyse der Statistik der Tuberkulosesterblichkeit mit Rücksicht auf die Alterszusammensetzung der Bevölkerung erforderlich. Von besonderer Wichtigkeit ist für die Betrachtung der Nachkriegsverhältnisse die Verschiebung in dem Bevölkerungsaufbau geworden. Ein Vergleich der Altersverteilung der deutschen Bevölkerung in den Jahren 1910 und 1919 zeigt nach den Angaben von ROESLE, daß der Anteil der Bevölkerung in den lebenskräftigsten Altersklassen von über 5 bis 60 Jahren im Jahre 1919 bedeutend größer war als im Jahre 1910, und zwar ausschließlich auf Kosten der jüngsten Altersklasse von 0—5 Jahren. Der Vergleich der einzelnen Zahlenreihen der folgenden Tabelle 10 nach ROESLE, dem Werk von G. WOLFF (2) entnommen, zeigt die großen Unterschiede in den Altersklassen 0—5 und über 30—60 Jahren. Da die tatsächliche Abnahme

der Zahl der Lebenden in der Altersklasse von 0—5 Jahren nahezu 4 Millionen beträgt, vermindert sich ihr Anteil an der Gesamtbevölkerung von 120 auf 63%. Sehen wir ferner nach ROESLE, daß aus der Altersklasse von 0—5 Jahren vor dem Kriege ungefähr $\frac{2}{5}$ aller Sterbefälle ohne Totgeborene im Deutschen Reich hervorgehen, während der Anteil der Sterbefälle aus der Altersklasse von über 5—60 Jahren nicht ganz $\frac{1}{3}$ aller Sterbefälle ausmacht, dann muß logischerweise die starke Abnahme der Zahl der Lebenden in der Altersklasse von 0—5 Jahren eine ebenso starke Abnahme der Zahl der Sterbefälle nach sich ziehen. Diese Abnahme wird naturgemäß bei der Gesamtsterbeziffer stark zum Ausdruck kommen, genau so wie sich die Gesamtsterbeziffer vermindern wird und sich auch vermindert hat, wenn eine starke Zunahme in den lebenskräftigsten Altersklassen von über 5—60 Jahren in der Gesamtbevölkerung erfolgt. Dieses deutliche Beispiel zeigt, wie wichtig die Berücksichtigung des Altersaufbaues für die Beurteilung der Sterblichkeit ist und daß man groben Täuschungen zum Opfer fallen kann, wenn lediglich auf Grund der rohen Sterbeziffer weitergehende Folgerungen gezogen werden.

Tabelle 10. Altersverteilung der deutschen Bevölkerung in den Jahren 1910 und 1919.

(Nach ROESLE und G. WOLFF, 2, S. 27, Tab. 5.)

Altersklassen in den Jahren	Zahl der Lebenden im Deutschen Reich in den nebenstehenden Altersklassen nach dem Gebietsstand			
	Im Jahre 1910 vom Tausend der		Im Jahre 1919 vom Tausend der	
	absolut	Gesamt- bevölkerung	absolut	Gesamt- bevölkerung
über 0—5	7 790 402	120,0	3 820 617	63,2
„ 5—15	14 419 001	222,1	13 374 768	221,4
„ 15—30	16 897 977	260,3	16 641 814	275,5
„ 30—60	20 743 598	319,5	21 343 983	353,3
„ 60—70	3 266 077	50,3	3 405 420	56,4
„ 70	1 808 938	27,8	1 816 873	30,1
Unbekannt.	—	—	8 609	0,14
Zusammen	64 925 993	1000,0	60 412 084	1000,0

Für die Kriegs- und Nachkriegszeit spielen alle diese Fehlerquellen selbstverständlich eine große Rolle, denn während dieses Zeitraumes ist die normale Zusammensetzung der Bevölkerung durch einen außergewöhnlichen Geburtenausfall und durch den Verlust bzw. durch die Dezimierung der lebenskräftigsten männlichen Jahrgänge stark verändert worden. Die Beeinflussung der Tuberkulosekurven durch den Weltkrieg muß uns noch in einem besonderen Abschnitt S. 40f. beschäftigen, worauf verwiesen sei.

Betrachten wir jetzt die *Tuberkulosesterblichkeit für die verschiedenen Altersklassen*, dann sind uns die großen Unterschiede in dem Verlauf der Kurven deswegen ohne weiteres verständlich, wenn wir festhalten, daß die Tuberkulose der Kinder und die Tuberkulose der berufstätigen Personen vom epidemiologischen Standpunkt aus ganz verschiedene Krankheiten sind. Bei diesem Krankheitsbild sehen wir trotz des gleichen Erregers und trotz der im Grunde gleichen Möglichkeiten einer Infektion bei verschiedenen Altersklassen ein verschiedenes Kurvenbild. Große Unterschiede lassen sich erkennen in dem

Verhältnis der Zahl der Infizierten zur Zahl der nach der Infektion Erkrankenden sowie in dem Verhältnis der Zahl der Erliegenden zur Zahl der fortschreitend Erkrankenden in jedem Lebensalter (A. GOTTSTEIN).

„Die Altersverteilung bei Tuberkulose kann nur in Orten mit guter ärztlicher Versorgung und obligatorischer Leichenschau untersucht werden, da, wie die Erfahrungen aus früherer Zeit ergeben, viele bei Säuglingen übersehen werden. Die Statistiken ergeben einstimmig, daß sie als Todesursache bei Säuglingen hoch ist, dann sehr stark absinkt, um etwa vom 15. Lebensjahre an anzusteigen...“ (K. KISSKALT, 3, S. 756.)

Trotz mancher Mängel, die in Anbetracht der beträchtlichen statistischen Schwierigkeiten fast allen bisherigen Untersuchungen über die Altersverteilung bei der Tuberkulose anhaften, möchte ich doch in den folgenden Ausführungen auf eine Reihe von Arbeiten hinweisen, da bei einer Betrachtung über die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit gerade die Verhältnisse über die Altersverteilung bei dieser Erkrankung wichtig sind.

Eine Sonderstellung nimmt unter den Tuberkuloseerkrankungen der verschiedenen Altersgruppen zweifelsohne die *Säuglingstuberkulose* ein. Das epidemiologische Bild ist bei der Säuglingstuberkulose besonders einfach, denn das „Reservoir der Säuglingstuberkulose ist der Tuberkulosebacillus eines vorher erkrankten Lebewesens; kein neuer Tuberkulosefall ohne diese“ (A. GOTTSTEIN, 2, S. 36). Der erkrankte, bacillenstreuende Mensch stellt für uns das Hauptproblem der Epidemiologie der Säuglingstuberkulose dar. Während aber bei erwachsenen Personen die Lokalisation der Tuberkulose in erster Linie in den Lungen statthat, sehen wir bei der Säuglingstuberkulose eine wesentlich andere Verteilung. Nach den umfassenden Angaben von F. ROSENFELD betrug für das Säuglingsalter der Anteil der Lungentuberkulose auf 100 Todesfälle durchschnittlich ungefähr 1,5%, der Anteil der Gehirnhauttuberkulose 12—18%, der Darmtuberkulose 16%, der Peritonitis tuberculosa 5%, der Miliartuberkulose 7—8% und der Lymphdrüsentuberkulose 30—40%. Jedoch finden sich meistens in der Literatur Zahlenwerte, die von denen ROSENFELDS recht beträchtlich abweichen. Auch GOTTSTEIN findet an seinem Berliner Material ein anderes Bild (2, S. 38, Tabelle 14). Mit amtlichen Statistiken wird man wegen der besonders zahlreichen Fehlerquellen und Falschmeldungen sehr wahrscheinlich auch nicht viel weiter kommen; umfangreichere Individualstatistiken werden am ehesten Klarheit schaffen.

Ein besonderes Interesse verdient die Säuglingstuberkulose in epidemiologischer Hinsicht deswegen, weil sie zwar zahlenmäßig von der Stärke der Verbreitung der Krankheit in anderen Altersklassen völlig abhängig ist, sich aber an der Weiterverbreitung und Zunahme der Tuberkulose nicht beteiligt. Ihrem Charakter nach ist die Säuglingstuberkulose als ein fast stets nach außen geschlossener Prozeß gekennzeichnet, also als eine Erkrankung, die von anderen Lokalisationen der späteren Altersklassen grundsätzlich zu unterscheiden ist. Wir werden noch später auf Grund der umfangreichen Untersuchungen mittels des PIRQUET-Verfahrens uns von der Häufigkeit der während der verschiedenen Jahrgänge des Kindesalters stattgehabten Tuberkuloseinfektionen ein Bild zu machen versuchen; hier sei nur betont, daß im Säuglingsalter der Prozentsatz der PIRQUET-positiven Befunde erheblich niedriger ist als im späteren Kindesalter, daß aber im Säuglingsalter wiederum recht beträchtliche Unterschiede vorliegen, je nachdem man Kinder aus tuberkulöser oder infektiös-

freier Umwelt untersucht. Trotz aller Fehlerquellen bei der Tuberkulinstatistik, die sich aber nur an den absoluten Zahlen auswirken, lassen sich aus einem Vergleich mehrerer und besonders gleichartig durchgeführter Statistiken zwei wichtige Tatsachen entnehmen, die man in den Sektionsstatistiken ebenfalls bestätigt findet (W. KELLER und E. MORO): 1. In allen Fällen steigt die Tuberkuloseinfektion der Bevölkerung in den Kinderjahren relativ gleichmäßig von Jahr zu Jahr an, so daß jenseits des 20. Lebensjahres weitaus der größte Teil als tuberkuloseinfiziert zu betrachten ist. 2. Die Geschwindigkeit der Durchseuchung ist in den einzelnen Gegenden ganz verschieden und in hohem Maße vom sozialen und beruflichen Milieu abhängig. Beide Faktoren gleichen sich jedoch mit steigendem Lebensalter immer mehr aus. Die frühesten und zugleich höchsten Zahlen erreicht das Großstadtproletariat. In der folgenden Tabelle 11 sind die wichtigsten Untersuchungen über die Tuberkulosedurchseuchung nach Tuberkulinprüfungen aus dem Werk von W. KELLER und E. MORO zusammengestellt worden. Aus diesen Statistiken ersieht man, daß die aus den bekannten Wiener Untersuchungen HAMBURGERs mitgeteilten Zahlen mit ihren erschreckend hohen Ziffern aus einem besonders hochgradig durchseuchten Material gewonnen waren und daß die späteren Untersuchungen doch ziemlich erheblich hinter jenen ersten zurückblieben. Der mit ebenso empfindlicher Methode festgestellte Durchseuchungsgrad der Grazer Bevölkerung nähert sich schon erheblich mehr den Zahlen, die MORO und VOLKMAR für die Bevölkerung von Heidelberg und Umgebung gefunden hatten. Dieser Unterschied kommt bis zu einem gewissen Grade auch in den relativ niedrigen Zahlen der privaten gegenüber der poliklinischen Praxis zum Ausdruck, wie ja aus der Statistik von MORO und VOLKMAR zu entnehmen ist.

Verlassen wir das Säuglingsalter und gehen wir zu einer Betrachtung der Sterblichkeitsverhältnisse der *Tuberkulose der Jugendlichen* über, dann unterscheidet man zweckmäßig drei verschiedene Lebensabschnitte: das Alter bis zum vollendeten 5., von da an bis zum vollendeten 15. und dann bis zum Beginn des 25. Lebensjahres. Ins einzelgehende Tabellen können nicht mehr gebracht werden, es sei unter anderem auf die Tabellen 15—25 bei A. GOTTSTEIN (2) hingewiesen. Als Übersichtsbild möchte ich nur die Tabelle 12 bringen, die die Tuberkulosesterblichkeit der verschiedenen Altersklassen in einer kurzen Tabelle zusammenfaßt, in der die Zahlen für beide Geschlechter getrennt aufgeführt sind. Aus einer Durchsicht dieser Tabelle 12 geht hervor, daß die Tuberkulosesterblichkeit in den allerersten Lebensjahren absolut sehr groß ist, wenn sie auch wegen der hohen Allgemeinsterblichkeit des gleichen Lebensalters nicht recht zur zahlenmäßigen Geltung kommt. Dann folgt eine absolute Abnahme bis zum schulpflichtigen Alter, eine Abnahme, die aber auf Grund der zunehmend geringeren Sterblichkeit dieses Alters trotzdem einen prozentualen Anstieg zeigt. Sofort nach der Schulentlassung beginnt dann wieder ein absoluter und relativer Sterblichkeitsanstieg, so daß in diesen Altersklassen fast jeder zweite oder dritte Todesfall auf Tuberkulose zurückzuführen ist.

In der zweiten Hälfte des Schulalters beginnt sich der Unterschied der Tuberkulosesterblichkeit im Verhältnis der *Geschlechter* auszuwirken, der in dieser Altersklasse zunächst zuungunsten des weiblichen Geschlechts ausfällt. In dem vielfach zitierten Völkerbundsbericht der Hygienesektion (1931, Nr 3) finden sich sehr eingehende Tabellen und Untersuchungen über die Unter-

Tabelle II. Tuberkulosedurchseuchung nach Tuberkulinprüfungen.
(Nach W. KELLER und E. MORO, S. 694, Tab. I.)

Lebens- jahr	Intracutanmethode und Subcutanmethode				
	1909 HAMBURGER und MONTI, Wien, 509 Kin- der der Kinder- klinik %	1918-20 SANDER, Dort- mund, 869 Kin- der des Kran- ken- und Waisenhauses %	1919-21 HOFFA, Barmen, 858 Kinder des Krankenhauses %	1917-21 BARCHETTE, Graz, 616 Kinder der Poliklinik %	1917 GEYNES und WEISSMANN, 477 Soldaten (Österreich- Ungarn) %
0					
1	} 9	9,6	} 25,7	} 6	
2		5,68			
3	} 27	} 18,18	} 39,9	} 17	
4					
5	} 51	} 18,8	} 50,5	} 30	
6					
7	} 71	24,79	} 63,1	} 37	
8		29,47			
9		34,56			
10	} 94	21,6	} 58	} 58	
11		38,9			
12		48,2			
13					
14					
15-17					
18-20					91,5

Lebens- jahr	Cutane Proben				
	1909 HAMBURGER und MONTI, Wien, 509 Kin- der der Kinder- klinik, einmal Pirquet %	1920-25 REDEKER, Mühlheim/Ruhr, 1429 Kinder der Arbeiter- vorstadt, mehr- mals Pirquet %	1914 MONRAD, Kopenhagen, 3408 Kinder (Schulkinder), zweimal Pirquet %	BRÜNING, Rostock, 350 Kinder der Privatpraxis, Pirquet %	1918 MORO und VOLKMAR, 7000 Kinder der Heidelberger Kinderklinik, einmal Pirquet % Pirquet %
0			4,5		4,4
1	} 9	} 16,2	11,8	6,3	11,7
2				21,4	19,5
3	} 23	} 25,8	} 25,8	} 19,2	} 21,7
4					
5	} 36	} 25,8	} 25,8	} 36	} 28,2
6					
7					
8	} 47	} 43,1	} 43,1	} 42,1	} 34,3
9					
10	} 51	} 55,7	} 55,7	} 46,2	} 41,3
11					
12					
13					
14					
15					33,3

Tabelle 12. Tuberkulosesterblichkeit der verschiedenen Altersklassen.

Stand des Jahres 1913	Von 10 000 Lebenden starben an Tuberkulose		Von je 100 Todesfällen kamen auf Tuberkulose		Von je 100 an Tuber- kulose Gestorbenen	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich
0— 1 Jahr	20,59	16,33	1,12	1,08	3,76	3,07
1— 2 Jahre	13,66	12,19	4,38	4,10	2,35	2,19
2— 3 „	7,61	7,04	7,16	7,02	1,37	1,31
3— 5 „	5,72	5,58	9,39	9,42	1,97	2,01
5—10 „	3,82	4,64	12,54	14,98	3,14	4,01
10—15 „	3,71	6,22	18,34	30,05	2,96	5,03
15—20 „	11,46	14,16	31,98	45,95	8,07	10,50
20—25 „	17,74	17,66	38,19	44,77	19,96	11,74
25—30 „	18,02	20,73	37,19	42,35	9,65	11,69
30—40 „	17,40	17,81	30,14	31,76	17,18	18,61
40—50 „	20,72	14,53	20,52	19,01	15,09	11,57
50—60 „	25,18	13,74	12,58	9,80	12,94	8,29
60—70 „	25,85	17,56	6,06	5,14	7,92	7,04
70—80 „	17,85	13,78	1,92	1,65	2,49	2,68
über 80 „	7,46	6,45	0,36	0,33	0,25	0,28
	14,25	13,10	9,10	9,24	100,00	100,00

schiede zwischen der Tuberkulosesterblichkeit des männlichen und weiblichen Geschlechts. Bei der Betrachtung der Gesamtzahlen zeigt sich, daß in gewissen Ländern wie Deutschland, England und Frankreich ein mehr oder minder deutliches Überwiegen der männlichen Tuberkulosesterblichkeit über der weiblichen vorliegt, während in anderen Ländern wieder, wie Norwegen, Irland, Schweden, Niederlande und Dänemark die männliche Tuberkulosesterblichkeit geringer ist als die weibliche. In weiteren Ländern liegen wieder mehr Zahlenreihen vor, die einen deutlichen Wechsel im Laufe der letzten Jahrzehnte zeigen. In der Tabelle 13 habe ich eine Übersichtstabelle aus dem Völkerbundsbericht entnommen, der die Tuberkulosesterblichkeit in einer

Tabelle 13. Tuberkulosesterblichkeit der beiden Geschlechter in verschiedenen Ländern.

(Nach Rapp. épidémiol. 1931, No 3, 90, Tab. XIII.)

Länder oder Städte	Jahr	Tuberkulosesterblichkeit auf 100 000		Verhältnis der männlichen Tuberkulosesterblichkeit zur weiblichen = 100	
		männlich	weiblich	männlich	weiblich
England und Wales .	1851/60	348	348	100	100
	1861/70	336	318	106	100
	1871/80	308	270	114	100
	1881/90	266	225	118	100
	1891/1900	288	178	128	100
	1901/10	189	142	133	100
	1920	125	101	124	100
	1925	114	90	127	100
	1929	106	82	129	100
Australien	1920/22	77	54	142	100
	1929	63	45	140	100

Tabelle 13 (Fortsetzung).

Länder oder Städte	Jahr	Tuberkulosesterblichkeit auf 100 000		Verhältnis der männlichen Tuberkulosesterblichkeit zur weiblichen = 100	
		männlich	weiblich	männlich	weiblich
Belgien	1856	280	350	80	100
	1866	300	330	91	100
	1890	190	169	112	100
	1900	145	128	113	100
	1910	100	92	109	100
	1920	89	88	101	100
Schottland	1869/73	381	366	104	100
	1879/83	310	311	100	100
	1889/93	250	240	104	100
	1899/1903	233	214	109	100
	1909/11	187	169	111	100
	1919/23	129	115	112	100
U. S. A.	1915	156	124	126	100
	1920	117	109	107	100
	1922	101	92	110	100
	1927	84	77	109	100
Weiße	1922	89	79	113	100
Schwarze	1922	238	238	100	100
Niederlande	1875/79 ¹	219	228	96	100
	1880/84 ¹	198	204	97	100
	1885/89 ¹	196	191	103	100
	1890/94 ¹	191	190	101	100
	1895/99 ¹	178	170	105	100
	1901 ¹	140	135	104	100
	1901	199	189	105	100
	1905/09	170	171	100	100
	1910/14	145	150	96	100
	1915/19	170	182	93	100
	1920/24	113	128	89	100
	1925/29	84	97	87	100
Preußen	1877	357	284	125	100
	1887	324	264	123	100
	1897	237	200	118	100
	1907	181	162	112	100
	1913	142	131	108	100
	1920	154	161	96	100
	1925	111	107	104	100
	1928	92	87	106	100
Berlin	1885/86	440	284	155	100
	1905/06	309	218	142	100
	1911/12	236	164	144	100
	1924/26	143	113	127	100

Reihe wichtigerer Länder in größeren Zeiträumen, nach beiden Geschlechtern getrennt, enthält. Diese Aufstellung lehrt, daß beispielsweise in den Niederlanden die Tuberkulosesterblichkeit des männlichen Geschlechts im Zeitraum 1875—1879 und 1880—1884 erheblich geringer war als die weibliche, während kurze Zeit darauf ein Umschlag erfolgte mit einem Anstieg der männlichen

¹ Lungentuberkulose allein.

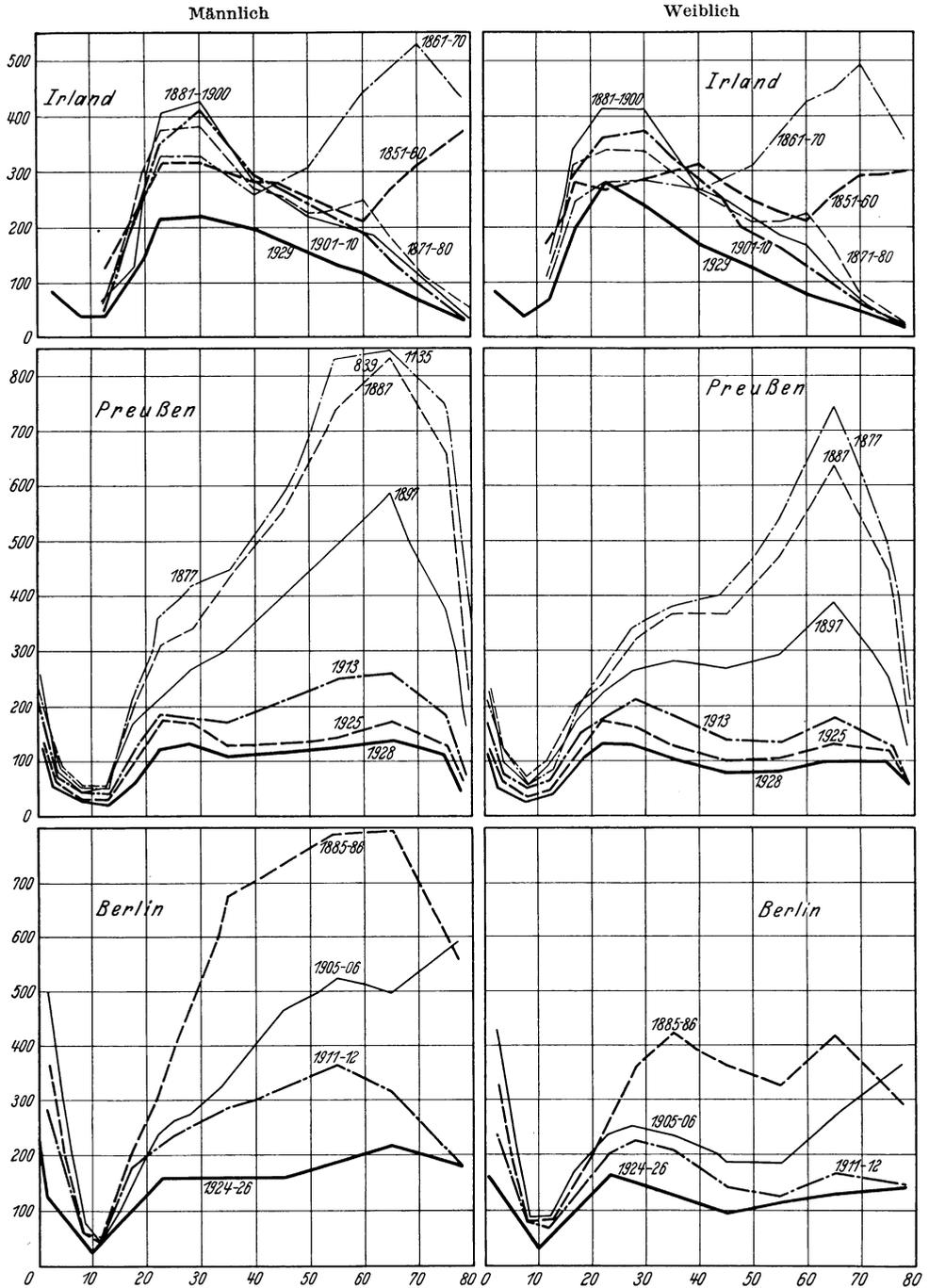


Abb. 4. Tuberkulosesterblichkeitskurven nach Alter und Geschlecht auf 100 000 Einwohner in Irland, Preußen und Berlin.

Tuberkulosesterblichkeit, mit einer Annäherung während 1905—1909 und einer Umkehrung in den folgenden Jahren 1910 bis zu einem relativen Minimum

der männlichen Tuberkulosesterblichkeit in den Jahren 1925—1929. Ein ähnliches, wenn auch nicht identisches Bild sehen wir in England, wo die Tuberkulosesterblichkeit der Männer erheblich niedriger als die der Frauen war, dann aber um 1890 schon um 12% über der weiblichen Tuberkulosesterblichkeit lag und wo sich die Zahlen während der letzten beiden Jahrzehnte stark nähern. In England waren in dem Zeitraum 1851—1860 die Ziffern gleich, von hier ab setzt aber ein relativer Anstieg der männlichen Tuberkulosesterblichkeit ein, der 1929 noch mit 29% höher als der der weiblichen liegt. In Preußen und auch in Berlin hat sich die zunächst vorliegende Übersterblichkeit der Männer an Tuberkulose fortdauernd vermindert, so in Preußen von 25% im Jahre 1877 auf 6% im Jahre 1928 und in Berlin von 55% im Zeitraum 1885—1886 auf 27% im Zeitraum 1924—1926.

Wir sehen somit auch bei einer Betrachtung der Tuberkulosesterblichkeitsziffern der beiden Geschlechter sehr wechselnde und reizvolle Bilder, die nicht nur deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern, sondern auch eindrucksvolle Differenzen innerhalb eines Landes während verschiedener Zeiträume aufweisen. Die Verhältnisse liegen naturgemäß sehr viel komplizierter, als sie in Form dieser kurzen Übersicht dargestellt werden können. Wieder muß auf den ausgezeichneten Tuberkulosebericht der Hygienesektion des Völkerbundes hingewiesen werden, in dem im letzten Teil die unterschiedlichen Sterblichkeitsverhältnisse beider Geschlechter in den verschiedenen Lebensaltern graphisch zur Darstellung gebracht werden, vor allem aber in einer Reihe sehr eindrucksvoller Kurven der Wechsel im Verlauf dieser beiden Tuberkulosesterblichkeitskurven in verschiedenen Zeiträumen. Von allen diesen Kurven möchte ich nur die Abb. 4 bringen, die für beide Geschlechter den Verlauf der Tuberkulosesterblichkeitskurven, bezogen auf 100 000 Einwohner, für Irland, Preußen und Berlin zeigen.

In einer besonders wichtigen Arbeit aus dem Jahre 1930 berichtet S. ROSENFELD (2) über die gegenwärtige Tuberkulosesterblichkeit nach Altersklassen in Österreich. Auf Grund der Statistiken der Jahre 1926 und 1927, in denen eine Aufteilung der Tuberkulosedodesfälle nach Geschlecht und Altersklassen durchgeführt worden war, berichtet ROSENFELD über die österreichischen Verhältnisse. Die Kurven bringe ich nach ROSENFELD in der Abb. 5; sie zeigt im allgemeinen das typische Bild der meisten Tuberkulosekurven. Nach einem Hochstand in den ersten 5 Lebensjahren ein jäher Absturz während der nächsten 10 Lebensjahre, sodann ein mehr oder weniger rasches Ansteigen, das beim weiblichen Geschlecht nur bis zur Altersklasse 25—29 Jahren, beim männlichen Geschlecht jedoch bis fast ins höchste Lebensalter anhält, in welchem sich die Kurve wieder etwas senkt. Beim weiblichen Geschlecht nimmt die Sterblichkeit mit Ende des 3. Lebensjahrzehntes durch 2 Jahrzehnte ab, um dann wieder anzusteigen. Auch beim weiblichen Geschlecht zeigt das höchste Greisenalter eine Senkung der Kurve. Auch früher sah man bereits, daß der Absturz der Tuberkulosesterblichkeit nach dem Kleinkindesalter beim weiblichen Geschlecht schon in der ersten Hälfte des schulpflichtigen Alters seinen tiefsten Punkt erreicht, während es beim männlichen Geschlecht erst in der 2. Hälfte des schulpflichtigen Alters der Fall ist. Auch war von ROSENFELD schon früher beobachtet worden, daß die Tuberkulosesterblichkeit des weiblichen Geschlechtes von der ersten Hälfte des schulpflichtigen Alters an

bis zum Ende des 3. Lebensjahrzehntes die des männlichen Geschlechtes überragte.

Von besonderem Interesse ist nun, daß sich bei einer genauen Betrachtung der Nachkriegskurven geringfügige Abweichungen gegenüber früher ergeben. Die Kurve des männlichen Geschlechtes zeigt nämlich im Alter von 35—39 Jahren eine Unterbrechung des Anstieges, die zwar geringfügig aber vorhanden ist und nicht mit der Kleinheit des Beobachtungsmaterials zusammenhängt. Ferner zeigt die Kurve des weiblichen Geschlechtes nach dem dritten Lebensjahrzehnt einen viel steileren Abfall. Wie sind diese Abweichungen zu erklären? Unter sorgfältigster Berücksichtigung aller Fehlerquellen muß gesagt werden, daß das Kurvenbild tatsächlich der Wirklichkeit entspricht. Denn es entsprechen die Altersklassen von 30—44 Jahren denjenigen von 18—32 Jahren beim Kriegsbeginn. Sie stellen also diejenigen Altersklassen der Männer dar, die am meisten den schwersten Kriegsdienstleistungen ausgesetzt und von der Tuberkulose am meisten heimgesucht waren. Dieser Zusammenhang zwischen Kriegstuberkulose und Senkung der Tuberkulosesterblichkeit der einen Altersklasse ist nur so zu erklären, daß der Krieg die Sterblichkeit an Tuberkulose vorweg genommen hat, nicht aber so, daß jetzt vielleicht eine größere Widerstandskraft besteht. Damit dürften wir die nach dem Kriege in Frage tretende Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit nicht ohne weiteres als etwas unabänderlich Bestehendes betrachten.

„Wenn durch Auffüllung des Reservoirs eine Zunahme der Tuberkulosesterblichkeit zu beobachten sein sollte, darf uns auch das nicht ohne weiteres beunruhigen. Sie muß noch nicht eine Zunahme der Tuberkulose als Krankheit bedeuten, sondern wenn man so sagen will, das Manifestwerden eines latenten Zustandes“ (S. ROSENFELD, 2, S. 166).

Die zweite Tatsache ist der rasche Abfall der Tuberkulosesterblichkeit des weiblichen Geschlechtes im Alter von 30—34 Jahren, der sich noch bis in das Alter von 35—39 Jahren fortsetzt. Dieser Abfall muß anders erklärt werden als die Senkung bei den Männern. Man wird an die Geburtenabnahme nach dem Kriege denken müssen. Mit der Einschränkung der Fortpflanzungstätigkeit wird eine Senkung der Tuberkulosesterblichkeit einhergehen, denn die größere Tuberkulosesterblichkeit des weiblichen Geschlechtes vom schulpflichtigen Alter bis ans Ende des dritten Lebensjahrzehntes wird ja übereinstimmend auf die geschlechtliche Entwicklung und auf die Fortpflanzungstätigkeit zurückgeführt. Das rasche Sinken der Tuberkulosesterblichkeit beim weiblichen Geschlecht kann sehr wohl auf die Einschränkung der Geburtenziffern zurückzuführen sein. Die Betrachtung der Tuberkulosesterblichkeit nach Alters-

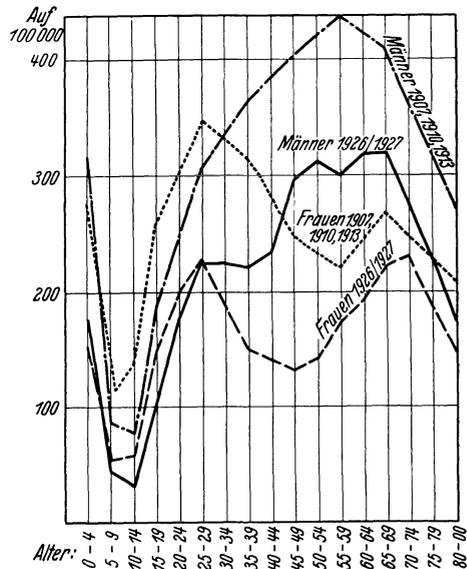


Abb. 5. Die gegenwärtige Tuberkulosesterblichkeit nach Altersklassen in Österreich. (Nach S. ROSENFELD, Z. Tbk. 58, 165.)

klassen liefert also überaus wichtige Einblicke in den Ablauf der Tuberkulosekurven.

Immer hat die Entwicklung der Tuberkulosesterblichkeit nach Altersklassen ein unterschiedliches Verhalten der einzelnen Altersklassen gezeigt. Der steile Abfall der Tuberkulosesterblichkeit nach dem Kriege zwingt nachdrücklichst dazu, den Altersaufbau der Bevölkerung in der Nachkriegszeit genügend zu würdigen. In Österreich starben beispielsweise an Tuberkulose in der Vorkriegszeit auf je 100 000 Männer 287, jetzt 189 — auf je 100 000 Frauen in der Vorkriegszeit 254, jetzt 151. Dieser gewaltige Abfall und diese Zahlen sind nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar. An Stelle der eben genannten „rohen“ Sterblichkeitsziffern müssen „standardisierte“ gesetzt werden, da der Änderung des Altersaufbaues der Bevölkerung Rechnung getragen werden muß. Diese Verhältnisse sind noch von S. ROSENFELD unter Heranziehung der Statistik von England und Wales genauer untersucht worden; ein Abschluß ist aber noch nicht erreicht. Es erscheint aber wünschenswert, die Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit einer jeden Bevölkerung und einer jeden Bevölkerungsschicht unter besonderer Berücksichtigung der Altersgruppen gesondert zu untersuchen.

4. Einige Grundlagen der Tuberkulosemorbiditätsstatistik.

Es ist verständlich, daß wir als Maßstab der Tuberkuloseverbreitung, der Verbreitung einer sich über Jahre hin erstreckenden chronischen Infektionskrankheit, lediglich die Mortalitätsstatistik regelmäßig berücksichtigen: die Mortalität, d. h. das Verhältnis der an der betreffenden Krankheit Gestorbenen zur Gesamtbevölkerung, und nicht die Morbidität, d. h. das Verhältnis der frisch Erkrankten zur Gesamtbevölkerung. Die Morbiditätsziffern würden eine Vorstellung geben von der Verbreitung der Krankheit in einer Bevölkerung, und sie würden uns bei einer Beobachtung dieser Morbiditätsziffern über einen längeren Zeitraum hinaus ein Bild über die Wirkung prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen ermöglichen. Der Grund dafür, daß wir durch die Statistik nur einigermaßen genau die Mortalität erfassen können, ist neben der Unzulänglichkeit der Meldungen der ausgesprochen chronische Verlauf. Die Mortalitätsziffer eines Jahres an Tuberkulose kann aber niemals auf die Morbiditätsziffer des gleichen Jahres bezogen werden; zwischen beide schaltet sich das große Reservoir des Krankenbestandes ein (C. PRAUSNITZ). Zu den Schwierigkeiten der Aufstellung einer einwandfreien Morbiditätsstatistik kommen dann noch hinzu die Unmöglichkeit, den klinischen Beginn der Erkrankung einigermaßen sicher zu erfassen, ebenso den Übergang des Infektes zur klinischen Erkrankung festzustellen. Selbst eine gesetzliche Meldepflicht der Tuberkulose, der Erkrankung, des Sterbefalles, aber auch des positiven Bacillennachweises, würde darum keine wesentlich bessere Morbiditätsstatistik ermöglichen. Immer wird die Zahl der gemeldeten Erkrankten mehr oder minder erheblich hinter der Zahl der tatsächlichen Tuberkulosekranken zurückbleiben (vgl. auch REPLOH und S. 96). Verschiedene Wege sind gangbar gemacht worden, um ein Bild von der Verbreitung der Tuberkulosekrankheit zu zeigen.

Die Heranziehung der *Immunitätsreaktionen* ist schon kurz auf S. 25 erörtert worden und wird im einzelnen in dem Abschnitt V, S. 61 f. in ihren

Ergebnissen für die Bedeutung der intrafamiliären Infektion besprochen. Auf jeden Fall ist die Kenntnis der Häufigkeit der Infizierten mittels der bekannten Immunitätsreaktionen kein Mittel, um eine geeignete Grundlage für eine den tatsächlichen Verhältnissen gerechtwerdende Krankheitsstatistik abzugeben. So wertvoll uns der Einblick in den Immunitätsgrad verschiedener Altersklassen und verschiedener Bevölkerungsschichten ist, so verhängnisvoll wäre andererseits eine Verwechslung von Infekt und Erkrankung, „wollte man auf Grund der Immunitätsreaktion allein eine Morbiditätsstatistik zu begründen suchen“ (G. WOLFF, 2, S. 17). Hiermit in Zusammenhang steht übrigens die prinzipiell wichtige Feststellung, daß auch eine Letalitätsberechnung nicht in einwandfreier Weise durchzuführen ist. Es ist damit unmöglich, die Intensität der Tuberkulose zu verschiedenen Zeiten und in verschiedenen Ländern zu berechnen. Abgesehen von Individualstatistiken vermögen wir also nicht, die Zahl der Gestorbenen oder der Erkrankten jeweilig festzulegen. So ist es verständlich, daß alle Versuche scheitern mußten, die die Zunahme der Tuberkulosesterblichkeit während der Kriegsjahre erklären wollten. Es gelang nicht, exakt zu berechnen, ob die Zunahme der Tuberkulosesterblichkeit während der Kriegsjahre auf einer Zunahme der Tuberkuloseverbreitung, d. h. einer Zunahme der Neuerkrankungen oder einer Verschlimmerung der bestehenden Krankheitsfälle beruht.

Naturgemäß gibt auch die Zahl der offenen Tuberkulosen, der Bacillentreuer, ein völlig falsches Bild von der wirklichen Verbreitung der Tuberkulose. Einen gewissen Einblick in die Zahl der Tuberkulösen gibt die Berechnungsweise nach BRAEUNING, auf dessen Arbeit wir noch vielfach zurückkommen und die wir hier nur kurz streifen wollen. BRAEUNING hat z. B. in Stettin mit Hilfe der Fürsorgestatistiken und der Statistik über die Todesursachen für das Jahr 1925 die folgende Berechnung aufgestellt:

Stettin (260 000 Einwohner):			
1925 gestorben an offener Tuberkulose	276	Patienten	
davon der Fürsorge bekannt	266	„	= 96 %
Im selben Jahre wurden von der Stettiner Fürsorge kontrolliert			
mit offener Tuberkulose	869	„	

Nimmt man an, daß die Fürsorge bei den Lebenden wie bei den Toten etwa 96 % der offenen Tuberkulosefälle erfaßt hätte, dann wäre für das Jahr 1925 in Stettin eine Zahl von 905 Patienten = 100 % einzusetzen. Die Zahl der offenen Tuberkulösen wäre in Stettin demnach 35 auf 10 000 Einwohner. Wenn man die Lebensdauer folgendermaßen berechnet: $905:276 = 3,2$ Jahre, dann betrüge die durchschnittliche Lebensdauer jedes Menschen mit offener Tuberkulose nach BRAEUNING etwa 3,2 Jahre. Da auch andere Autoren zu ähnlichen Ziffern kommen, wie BLÜMEL 4,2 Jahre, JÖTTEN 4 Jahre, PÖHLMANN 3,1 bis 4,4 Jahre, so erhält man in der Tat eine durchschnittliche Lebensdauer von 3—4 Jahren. Man wird nicht sehr fehlgehen, wenn man aus den BRAEUNINGSchen Zahlen schließt, daß in Übereinstimmung mit BLÜMEL die Zahl der Lungentuberkulosefälle für ganz Deutschland (62 Millionen Einwohner) auf etwa 500 000, darunter etwa 250 000 Fälle mit offener Tuberkulose, festzulegen ist. Zweifellos fußen die genannten Zahlen auf einer sehr groben Berechnung; sie dürften uns aber ein einigermaßen richtiges Bild von der Durchsetzung der Bevölkerung mit offener Tuberkulose, mit Keimstreuern, geben. Erwähnt

sei noch, daß BRAEUNING (4) neben diesem Versuch einer Morbiditätsstatistik auch versucht hat, eine *Letalitätsstatistik* aufzustellen. Wenn in den Jahren 1925—1929 in der Fürsorgestelle in Stettin (264 000 Einwohner) 1688 Neuerkrankungen an offener Lungentuberkulose und 1256 Todesfälle an Lungentuberkulose vorgekommen sind, beträgt nach Ansicht von BRAEUNING die Letalität der offenen Lungentuberkulose 74,3%. Rechnet man noch die 6% = 107 Fälle hinzu, die der Beobachtung entgehen, so kommt man auf 1795 Neuerkrankungen mit 1256 Todesfällen und einer Letalität von 69,9%. Wenn man einwendet, daß von den noch lebenden Offentuberkulösen in den nächsten Jahren eine noch unbekannte Zahl an Tuberkulose sterben wird, dann ist dagegen zu sagen, daß sich unter den Gestorbenen eine gleichgroße Anzahl befinden dürfte, die schon vor dem Jahre 1925 erkrankte und damit in der von BRAEUNING zugrunde gelegten Zahl der Neuerkrankungen noch nicht enthalten sind.

Schließlich — und das mag in diesem Abschnitt über die Morbiditätsstatistik noch eingeschaltet werden — sind die Versuche von BRAEUNING (4), die durchschnittliche Infektionsdauer der offenen Tuberkulose festzustellen, überaus bedeutungsvoll. Natürlich ist die Infektionsdauer nur bei den an ihrer offenen Lungentuberkulose Gestorbenen gleich der Lebensdauer. Bei den Geheilten ist die Lebensdauer entsprechend länger als die Infektionsdauer. Mit Recht geht BRAEUNING deshalb bei der Berechnung der Infektionsdauer nicht von den Tuberkulosestodesfällen aus, sondern von der Zahl der Neuerkrankungen.

„Würde die Infektionsdauer der Offentuberkulösen ein Jahr betragen, so wäre die Zahl der jeweils lebenden Offentuberkulösen gleich der Zahl der Neuerkrankungen in einem Jahre. Beträge die Infektionsdauer 2 Jahre, so wäre die Zahl der lebenden Offentuberkulösen doppelt so groß wie die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen, denn erst die vor 2 Jahren Erkrankten würden sterben bzw. geschlossen werden. Mit anderen Worten: Die Infektionsdauer ist gleich der Zahl der lebenden Offentuberkulösen dividiert durch die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an offener Tuberkulose. Die Zahl der lebenden Offentuberkulösen betrug in Stettin in den Jahren 1925—1929 im Mittel 842, die Zahl der Neuerkrankungen betrug im Mittel der genannten Jahre 337; mithin beträgt die mittlere Infektionsdauer $2\frac{1}{2}$ Jahre.“ (BRAEUNING, 4, S. 110—111.)

Übrigens hat ROESLE darauf aufmerksam gemacht, daß es in einer beschränkten, gut beobachteten Bevölkerungsgruppe (Stadt Oslo) ausnahmsweise einmal möglich war, die vier Variablen (der statistischen Grundlage der Tuberkulose: Morbidität, Mortalität, Letalität und Krankenbestand) gegeneinander abzusetzen. Norwegen hat mit seinem im Jahre 1900 erlassenen Tuberkulosegesetz erkannt, daß eine individuelle Tuberkulosekrankenstatistik notwendig ist. Die gemeldeten Kranken, auch die nicht in ärztlicher Behandlung stehenden, aber als tuberkulös bekannten, werden in ein Register eingetragen, in dem auch ihr Schicksal verfolgt wird. Dieses Schicksal kann nur sein: 1. Tod, 2. Heilung, d. h. frei von den bisherigen Krankheitssymptomen, die den Anlaß zur Registrierung gaben und 3. Fortzug. Wir folgen auch weiter ROESLE: Außer der Differenz zwischen dem jährlichen Zugang neuer Kranker und dem jährlichen Abgang von Kranken erhält man die Zahl der in Beobachtung gebliebenen Kranken, die dem Krankenbestand zu Beginn des nächsten Jahres zugeschrieben werden muß. Dieser Bestand muß natürlich so lange wachsen, als der Zugang größer ist als der Abgang. Naturgemäß kann es bis zu 20 Jahren, entsprechend der maximalen Dauer der Tuberkulose, währen, bis man den vollen Kranken-

bestand erhält. Ohne daß wir uns mit allen Einzelheiten beschäftigen können sei gesagt, daß die für die Berechnung der Letalität zu ermittelnde Zahl der Kranken sich ergibt aus der Summe aus dem Krankenbestand am Anfang des Jahres und dem Jahreskrankenzugang abzüglich der im Laufe des Jahres fortgezogenen Kranken. Das Verhältnis dieser Zahl zur Einwohnerzahl stellt die Morbiditätsziffer dar. Aus dieser, von ROESLE mitgeteilten Statistik ersehen wir nun, wie falsch man über die Verbreitung der Tuberkulosekrankheit bisher unterrichtet war, wenn man nur die Zahl der Sterbefälle an Tuberkulose und vielleicht noch den jährlichen Krankenzugang oder die unbrauchbare Zahl der Krankheitsfälle kennt. In der Tabelle 14 sind nach ROESLE bzw. PRAUSNITZ

Tabelle 14. Die Morbidität, Mortalität und Letalität der Tuberkulose in der Stadt Oslo, getrennt nach dem Geschlecht in den Jahren 1920—1927. II. Relative Ziffern. (Nach ROESLE, Tab. 4, II bzw. PRAUSNITZ, Tab. 1.)

Jahre	1. Die Bewegung der Tuberkulosekranken					2. Das Schicksal der Tuberkulosekranken		
	Krankheitsbestand am 1. I.	Zugang neuer Kranker	Abgang durch		Zahl der Tuberkulosekranken, aus denen Sterbefälle hervorgegangen sind (Spalte 2 + 3 - 4) (Morbidität)	Zahl der symptomfrei Geheilten (Heilungseffekt)	Zahl der Gestorbenen (Letalität)	Zahl der am Ende des Jahres in Beobachtung gebliebenen Kranken
			Fortzug	Tod (Mortalität)				
auf 10 000 der Bevölkerung						auf 100 des Jahreskrankenbestandes (Spalte 6)		
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Beide Geschlechter:

1920	136,6	28,1	4,4	20,4	160,3	2,98	12,7	84,3
1927	112,1	27,7	4,3	15,3	135,5	6,73	11,3	82,0

Männliches Geschlecht:

1920	146,5	31,3	5,5	21,3	172,3	2,30	12,3	85,4
1927	123,0	30,2	4,3	18,3	148,8	6,12	12,3	81,6

Weibliches Geschlecht:

1920	128,3	25,5	3,4	19,6	150,3	3,53	13,1	83,4
1927	103,1	25,6	4,2	12,7	124,5	7,33	10,2	82,5

die relativen Ziffern des Osloer Materials zusammengestellt. Man ersieht hieraus, daß zwischen 1920 und 1927 eine Abnahme der Mortalität von 20,4 auf 15,3⁰/₀₀₀ erfolgt ist. Dieser Sterblichkeitsabnahme stehen zur Seite eine Abnahme der Letalität von 12,7 auf 11,3% und eine Zunahme der Heilungen von 2,98 auf 6,73%. Nimmt man mit ROESLE an, daß die für Oslo für das Jahr 1927 festgestellte Letalität bei der Tuberkulose auch für andere Länder mit ähnlichen sanitären Verhältnissen typisch ist, so würde z. B. für Preußen die auf dieser Grundlage und auf der bekannten Zahl der Sterbefälle an Tuberkulose berechnete Zahl der Tuberkulosekranken, aus denen die 37 244 Sterbefälle an Tuberkulose aller Organe im Jahre 1927 hervorgegangen sind, 330 000 betragen. Die preußische Statistik, die nur die Zahl der gemeldeten Krankheitsfälle an offener Lungentuberkulose kennt und die Zahl 50 667 Fälle umfaßte, eine Zahl, die nicht einmal 1/6 der mutmaßlichen Zahl der Kranken darstellt, kennt darum weder die mehrfach gezählten Fälle noch die Zahl der Kranken überhaupt. Die allgemeine

Ansicht geht aber wohl mit Recht dahin, daß auch die Zahl der Erkrankungsfälle in ähnlicher Weise wie die Tuberkulosesterbeziffern in den letzten 50 Jahren zurückgegangen sind. Es wäre nur erstrebenswert, diese Annahmen durch exaktere statistische Grundlagen wissenschaftlich zu festigen. Für die letzten Jahre läßt sich ein ungefähres Bild und eine gewisse Beurteilung der Verhältnisse ermöglichen, wenn wir uns auf die in Preußen seit dem Jahre 1924 anzeigepflichtigen Erkrankungen von ansteckender Lungen- und Kehlkopftuberkulose stützen. Nach B. MÖLLERS (4) wurden im Jahre 1925 in Preußen noch 53 362 Tuberkuloseerkrankungsfälle gemeldet; dann sank diese Ziffer von Jahr zu Jahr und erreichte im Jahre 1930 ihren niedrigsten Stand mit 43 463 Erkrankungen, d. h. mit etwa 11 Erkrankungsfällen auf je 10 000 Lebende. „Es erscheint somit die Annahme gerechtfertigt, daß die Zahl der jährlichen Krankheitszugänge tatsächlich zurückging“ (B. MÖLLERS, 4). Ein exakteres Studium ist aber dringend zu erstreben. Das Hauptmoment der Erforschung der Tuberkuloseverbreitung ist damit auf die Erfassung des jährlichen Krankenbestandes, d. h. auf die Zahl der Tuberkulosekranken, zu legen.

Die *planmäßige Durchuntersuchung ganzer Bevölkerungsgruppen*, wie von Fortbildungsschülern, anderen Schülern, Studenten, Soldaten usw., über die bei der Arbeit der Fürsorgestellten und über ihre praktischen Erfolgsstatistiken weitere Einzelheiten gebracht werden sollen (vgl. S. 104f.), hat in den letzten Jahren Anhaltspunkte für die Höhe der wirklichen Morbidität gewinnen lassen. Nach BRAEUNING erwiesen sich bei Reihenuntersuchungen mit Röntgenstrahlen als aktiv tuberkulös die aus der Tabelle 15 hervorgehenden Prozentsätze:

Tabelle 15. Aktiv Tuberkulöse, die von ihrer Krankheit nichts wußten und bei Reihenuntersuchungen mit Röntgenstrahlen gefunden wurden.

Autor	Gruppe	An Tuberkulose erkrankt
BRAEUNING	Fortbildungsschüler, Knaben	0,08 %
BRAEUNING	„ Mädchen	0,8 „
COERPER.	„ Knaben	0,3 „
COERPER.	„ Mädchen	0,4 „
FASSBENDER	„	0,08 „
FASSBENDER	Gymnasiasten	0,0 „
FASSBENDER	Schülerinnen des Lyzeum	0,2 „
KAYSER-PETERSEN	Studenten, Jena	0,8 „
KATTENTIDT	Studenten, München	0,8 „
BÖBNER	Schülerklassen	0,5 „
SCHWETAS	Fortbildungsschüler	0,65 „

Von den vorstehenden Ziffern abweichende, besonders hohe fand KATTENTIDT bei neuerlichen Studentenuntersuchungen in München. Interessantes Material fand besonders auch BÜSING, der im wesentlichen BRAEUNINGs Befunde bestätigen konnte. Die Zahl der bei den Durchleuchtungen neu herausgefundenen Fälle war immerhin so beträchtlich, daß die Reihendurchleuchtung der Mittelstufen bei männlichen Berufsschülern weitergeführt werden soll, obwohl nach Ansicht von BÜSING das eigentliche Alter für die Infektion durchweg höher zu liegen scheint als das Berufsschulalter. BÜSING erhofft eine weitere planmäßige Durchführung der Reihendurchuntersuchung geschlossener Schulsysteme, beginnend

im ersten Schuljahr, dann in der vierten Klasse, dann im letzten Schuljahr und schließlich im zweiten Lehrjahr.

Die Schwierigkeiten einer exakten Morbiditätsstatistik gehen in aller Eindeutigkeit vor allem aus den letzten Arbeiten von BRAEUNING (z. B. 7) hervor. Es ist durchaus verständlich, daß eine derartige und einwandfreie Statistik nur schwer zu erhalten ist, wenn nur 15—25% aller Offentuberkulösen zur Kenntnis des Arztes kommen, solange sie noch an geschlossener Tuberkulose leiden (vgl. S. 97f.). Weiter erschwert wird jede Morbiditätsstatistik durch die Tatsache, daß mit BRAEUNING eine erschütternd große Zahl Tuberkulöser zwar verhältnismäßig rechtzeitig den Arzt aufsucht, von ihm aber nicht als tuberkulös erkannt wird, weil ohne Röntgenuntersuchung eine frühzeitige Diagnose der Tuberkulose unmöglich ist. Nach BRAEUNING würden wir neben einer exakten Erfüllung der Meldepflicht nur dann weiterkommen, wenn nicht nur in größter Zahl vorgenommene Röntgenuntersuchungen bei solchen Personen, die den Arzt aufsuchen, sondern auch bei solchen, die sich für gesund halten, zum rechtzeitigen Auffinden der Tuberkulose führen.

Die Tuberkulosefürsorgestellen haben das durchaus berechtigte Verlangen, möglichst alle offenen Tuberkulösen zu kennen, trotzdem sie bei einer größeren Anzahl von Kranken weder helfend noch fürsorgend eingreifen brauchen, insbesondere aber, weil die vollständige Kenntnis aller offenen Erkrankungen und ihrer Ausgänge in Tod und Heilung das Bild der Tuberkulose als Seuche ergänzend vertieft. Dieses Bestreben der Fürsorge- und Beratungsstellen hat zu wichtigeren statistischen Arbeiten geführt, von denen ich in diesem Abschnitt nur die Arbeit von H. GRASS zitieren möchte: Was lehrt uns die Altersverteilung der offenen Lungentuberkulose und ihrer Ausgänge in Tod und Heilung? Ohne wieder auf Einzelheiten eingehen zu können, möchte ich aus dieser Arbeit die beiden Tabellen 16 und 17 bringen, die für die Jahre 1926—1929 die in Bremen an Lungentuberkulose Gestorbenen aufführen, geordnet nach Altersklassen im Vergleich mit den Toten, die der Fürsorge zu Lebzeiten bekannt waren (Tabelle 16). In der Tabelle 17 finden wir die Sterblichkeitsziffern an Lungentuberkulose, auf den Durchschnitt eines Jahres und auf 10 000 dieser Altersklasse im Vergleich mit den Toten berechnet, die der Fürsorge zu Lebzeiten

Tabelle 16. Während der Jahre 1926—1928 in Bremen an Lungentuberkulose Gestorbene, geordnet nach Altersklassen im Vergleich mit den Toten, die der Fürsorge zu Lebzeiten bekannt waren.

Ge- schlecht		Altersklassen									Sa.
		0—1	2—5	6—15	16—20	21—30	31—40	41—60	61—70	üb. 70	
♂	Statistisch. Landesamt	9	4	1	30	128	73	145	55	22	467
	Ber.-Stelle	3	2	0	29	109	68	119	25	9	364
♀	Statistisch. Landesamt	3	5	13	54	166	89	126	47	40	543
	Ber.-Stelle	2	3	12	28	140	64	77	16	5	347
zus.	Statistisch. Landesamt	12	9	14	84	294	162	271	102	62	1010
	Ber.-Stelle	5	5	12	57	249	132	196	41	14	711

Tabelle 17. Sterblichkeit an Lungentuberkulose, berechnet auf den Durchschnitt eines Jahres und auf 10 000 jeder Altersklasse im Vergleich mit den Toten, die der Fürsorge zu Lebzeiten bekannt waren.

Ge- schlecht		Altersklassen									
		0—1	2—5	6—15	16—20	21—30	31—40	41—60	61—70	üb. 70	Sa.
♂	Statistisch. Landesamt	10,1	1,0	0	5,2	11,6	8,3	10,0	13,8	13,0	7,8
	Ber.-Stelle	3,3	0,4	0	4,5	9,0	7,7	8,2	6,3	5,3	6,2
♀	Statistisch. Landesamt	3,5	1,4	2,6	9,1	14,2	8,6	8,8	10,9	15,0	8,7
	Ber.-Stelle	2,4	0,7	2,4	4,7	12,0	6,2	5,3	3,7	1,9	5,6
zus.	Statistisch. Landesamt	6,9	1,2	1,4	7,2	13,0	8,5	9,3	11,9	14,4	8,3
	Ber.-Stelle	2,8	0,6	1,2	4,9	11,0	6,9	6,8	4,9	3,3	5,9

bekannt waren. Von den in den mittleren Lebensaltern Gestorbenen waren danach der Beratungsstelle etwa 78,5% vor ihrem Tode als offentuberkulös bekannt, während nur ein viel kleinerer Bruchteil der Säuglinge und der alten Leute über 60 Jahre (vgl. S. 124) erfaßt werden konnte. Die weiteren Ausführungen von H. GRASS lehren, wie wichtig ein Ausbau derartiger Studien für die Bekämpfung der Tuberkulose und für die Beurteilung der Arbeit der Tuberkulosefürsorgestellen werden könnte.

Im Ausbau der berühmten Untersuchungen über die Häufigkeit der Tuberkulose mittels der Tuberkulinreaktionen, die erstmalig durch CALMETTE und durch PIRQUET und dann von vielen anderen Forschern durchgeführt wurden (vgl. auch S. 26), hat man neuerdings versucht, eine Art von Morbiditätsstatistik aufzustellen, in der man *klinische und röntgenologische Befunde bei tuberkulinpositiven Kindern in Schulserienuntersuchungen* miteinander verglich. Als Beispiel einer derartigen Untersuchungsreihe führe ich die Tabelle 18 an,

Tabelle 18. Schulkinderuntersuchung in Hannover.

Klinisch	Röntgenologisch
Ohne Befund 562	Normal 38
Verdacht auf Tuberkulose. . . . 106	Verstärkter, nicht pathol. Hilus . 628
Bronchitis 37	Inaktive Herde (Primärkomplex) 13
Tuberkulose 2	Aktive Tuberkulose. 2
	Pathologischer Hilus 26
Insgesamt 707	Insgesamt 707

welche aus Hannover stammt. Eine Durchsicht dieser Zusammenstellung zeigt, daß die Röntgenbilder bei Kindern nur außerordentlich selten normale Verhältnisse der Lungenzeichnung und des Hilusschattens aufweisen und daß sehr zahlreiche Kinder, viel mehr als man vermutet hatte, einen verstärkten und nichtpathologischen Hilus aufweisen. Es erscheint notwendig, diese Art der Untersuchungen noch weiter auszubauen.

Den interessanten Versuch, eine Art Morbiditätsstatistik eines ganzen Stadtbezirkes aufzustellen, um so ein Bild von der Durchseuchung der Bevölkerung zu geben, verdanken wir REDEKER. In der Tabelle 19 ist dieses Querschnittsbild der 3—14jährigen Kinder zusammengestellt worden.

Tabelle 19. Querschnittsbild der 3—14jährigen Kinder eines Stadtbezirkes. (Nach REDEKER.)

	Absolute Zahlen		Prozentzahlen		Durchschnittsalter	
	Knaben	Mädchen	Knaben	Mädchen	Knaben	Mädchen
PIRQUET-positiv, sonst o. B.	137	172	18,7	24,0	11,5	11,5
PIRQUET-positiv, exsudative Erscheinungen	23	20	3,1	2,9	10,4	10,8
Kleine harte isolierte Röntgenherde	58	71	7,9	10,2	11,3	11,8
Aktiver Primärkomplex und Bronchialdrüsentuberkul.	6	6	0,8	0,9	7,5	7,0
Resorbierte Infiltrierungen (Bronchialdrüsentuberkulose)	9	17	1,2	3,5	7,5	8,6
Aktive Infiltrierungen . .	3	6	0,4	0,9	5,8	6,3
Indurierte Infiltrierungen u. sekundäre Indurfelder .	10	11	1,4	1,6	11,7	11,5
Hauttuberkulose aktiv . .	—	—	—	—	—	—
Hauttuberkulose inaktiv .	1	5	0,1	0,7	14,5	13,1
Knochentuberkulose aktiv .	2	1	0,3	0,1	10,0	11,5
Knochentuberkulose inaktiv	2	3	0,3	0,4	13,0	13,5
Tertiäre Lungentuberkulose	2	—	0,3	—	14,5	—
Summe der PIRQUET-posit.	213	312	34,5	45,2	11,2	11,3
Summe der PIRQUET-negat.	481	378	65,5	54,8	8,9	9,0
Gesamtsumme	734	690	100,0	100,0	9,6	10,1

Zunächst erkennt man aus der vorstehenden Tabelle, daß aktive Prozesse eigentlich recht selten sind und daß vielmehr weitaus das größte Kontingent der Kinder kleine, scharfe, isolierte Röntgenherde bei positiver Hautreaktion zeigen. Es sind dies etwa $\frac{1}{3}$, 7—10%, der infizierten Kinder. Nur etwa 3% zeigen exsudative Erscheinungen, während nur 1—3% von Bronchialdrüsentuberkulose befallen sind. Etwa $1\frac{1}{2}$ % zeigen indurierte Infiltrationen und sekundäre Indurationsfelder. 20—25% haben einfach positive Hautreaktionen ohne Befund. Interessant ist die Beziehung zwischen dem Alter und den einzelnen Tuberkuloseformen, ebenso das Durchschnittsalter der verschiedenen Tuberkuloseformen. Man erkennt beispielsweise, daß die wenigen aktiven Prozesse im allgemeinen das Alter von 5—7 Jahren bevorzugen.

Die letzten Darlegungen erläutern bereits die Wichtigkeit des *Durchseuchungsproblems der Tuberkulose* innerhalb einer Bevölkerung. Aus den erwähnten statistischen Angaben ersehen wir die Sterblichkeit, die Häufigkeit der Erkrankungen und zum Teil bereits die Häufigkeit der Keimträger sowie die Art und Weise der Übertragung, also das epidemiologische Bild, ohne daß wir hierauf haben näher eingehen können. Alle diese Untersuchungen, seien sie mehr statistischer oder epidemiologischer oder fürsorglicher Art, lehren, daß es für

die Tuberkulose keinen absoluten Schutz, auch keine mütterlichen, transplazentar übertragenen Schutzstoffe gibt. Andererseits lehren sie aber, daß es ein oder mehrere Optimalalter für den Infektionsablauf gibt. Auf viele dieser Fragen werden wir eingehender zurückkommen müssen bei der Besprechung der den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit bedingenden Ursachen, vor allem bei der Besprechung des sozialen Einflusses, des Erbfaktors sowie des Durchseuchungsproblems.

5. Die Tuberkulosesterblichkeit kurz vor, während und nach dem Kriege unter Darlegung der Gründe, die für die Zunahme der Tuberkulosesterblichkeit im Kriege verantwortlich zu machen sind.

Bevor wir uns in den nächsten Abschnitten mit den Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit in den Kulturländern zu befassen haben, erscheint es wünschenswert, im Anschluß an die bisher gebrachten wichtigsten statistischen Grundlagen der Tuberkulosemortalität und -morbidity das Bild von der Tuberkulosesterblichkeit vor, während und nach dem Kriege zu betrachten. Die Tuberkulosesterblichkeit hat in einer Reihe von Ländern während dieses kurzen Zeitraumes eine tiefgreifende Veränderung erfahren und für ein analysierendes Studium der Ursachen über den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit in den letzten Jahrzehnten ist eine Klärung der für diese kurzdauernde Veränderung verantwortlichen Faktoren erstrebenswert.

Bevor ich auf die einschlägigen und wichtigsten deutschen Untersuchungen zu sprechen komme, möchte ich wenigstens einen ausländischen Tuberkulosestatistiker zitieren, dessen Ausführungen für uns von Interesse sind. Der Amerikaner LEE hat in einem nach einheitlichen Gesichtspunkten errechneten und in anschaulichen Kurven dargestellten Vergleich der Tuberkulosesterblichkeit in Deutschland und in den Vereinigten Staaten von Nordamerika klar den vernichtenden Einfluß der unmenschlichen Hungerblockade und der Inflation auf die deutsche Bevölkerung dargetan. Nach Ansicht von LEE wurde die Altersgruppe von 1—4 Jahren besonders schwer betroffen, was nach einem Vergleich mit den Sterblichkeitsverhältnissen in dieser Altersgruppe in Massachusetts nicht der Influenzaepidemie von 1918 als vielmehr dem Mangel an genügender Fett- und vitaminreicher Kost zuzuschreiben sein wird. Zu dem gleichen Schluß berechtigt die von LEE vergleichsweise dargestellte auffällig erhöhte Sterblichkeit des weiblichen Geschlechts in Deutschland zu der gleichen Zeit, während die Säuglinge, wohl infolge überwiegender Brusternährung, relativ günstig davorkamen. LEE berechnet den *zusätzlichen* Verlust Deutschlands durch den Krieg auf 280 000 Todesfälle in der Zivilbevölkerung, gleichbedeutend mit dem normalerweise zu erwartenden Verlust an Tuberkulose-todesfällen von 5 Friedensjahren. Auf 10,6 Kriegsgefallene entfällt während der Jahre 1914—1918 in Deutschland ein Tuberkulose-todesfall in der Zivilbevölkerung, der wahrscheinlich erspart geblieben wäre, wenn es keinen Weltkrieg gegeben hätte.

Eine Betrachtung der Tuberkulosesterblichkeitskurven zeigt zweifelsohne, daß im blockierten Zentraleuropa zur Zeit des Weltkrieges die seit Jahrzehnten beobachtete Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit unterbrochen wurde. Schon im Jahre 1915 beginnt nach der Tabelle 20 der Anstieg, und besonders

groß wird die Zunahme vom Jahre 1916 auf 1917, während das Maximum an Todesfällen in Deutschland im Jahre 1918, in Österreich bereits im Jahre der größten Nahrungsmittelknappheit 1917 erreicht wurde. Während im Vergleich zu Deutschland und Österreich die Länder Schweden, Finnland, die Schweiz nur eine kurzdauernde und nicht nennenswerte Störung, Frankreich und Italien wie auch Norwegen praktisch keinerlei Kriegsspur im Verlaufe der Tuberkulosekurve aufweisen, brachten andererseits in England und in manchen neutralen Staaten, wie Holland, Dänemark und Spanien, die Kriegsjahre ein Anschwellen der Tuberkulosesterblichkeit. In Deutschland und in Österreich haben während des Krieges die größten Verluste besonders die Städte erlitten: kleinere Gemeinden hatten geringere Verluste als die Großstädte und agrarische Gebiete erheblich geringere als industrie-reiche. In Preußen betrug die Mortalitätszunahme des Jahres 1918 gegenüber dem Jahre 1913 53% auf dem Lande und 79% in den Städten. Von diesen Verhältnissen geben ein recht gutes Übersichtsbild die beiden folgenden Tabellen 21 und 22, die die Tuberkulosesterblichkeit in Preußen (Stadt und Land) und in einigen Städten zeigen:

In Deutschland, Österreich, England und Holland war im Kriege die Sterblichkeitszunahme beim weiblichen Geschlecht größer als beim männlichen, wobei sich diese Differenz auf dem Lande schwächer als in den Städten ausprägte,

Tabelle 20. Absolute Zahl der Todesfälle an Tuberkulose in Deutschland. (Nach S. PELLER, Handbuch der Sozialen Hygiene, Bd. 3, S. 200, Tab. 63.)

Jahr	
1914	96 233 = 100
1915	99 821 = 104
1916	105 301 = 109
1917	131 286 = 137
1918	147 410 = 153
1919	131 262 = 136
1920	92 902 = 96

Tabelle 21. Sterblichkeit an Tuberkulose ‰ in Preußen (Stadt und Land). (Nach S. PELLER, Handbuch der Sozialen Hygiene, Bd. 3, S. 201, Tab. 65.)

Jahr	Land	Städte	Zunahme gegenüber dem Vorjahre	
			Land	Städte
1913	11,65	15,8	—	—
1914	11,9	16,0	2 %	1 %
1915	12,2	16,9	2 „	5 „
1916	13,3	18,4	9 „	9 „
1917	16,5	24,9	24 „	35 „
1918	18,1	28,3	10 „	13 „
1919	16,5	26,9	—9 „	—9 „

Tabelle 22. Sterblichkeit an Tuberkulose ‰ in den Städten. (Nach S. PELLER, Handbuch der Sozialen Hygiene, Bd. 3, S. 201, Tab. 66.)

	1913	1914	1915	1916	1917	1918	1919	1920	1921	1922
Berlin	16,7	17,6	19,0	20,7	30,5	29,9	25,1	16,5	15,3	17,1
München	20,1	20,0	20,2	22,3	25,2	27,7	19,5	17,2	15,2	14,9
Hamburg	13,8	14,3	14,5	15,3	21,5	22,4	22,0	15,2	12,9	13,8
Nürnberg	17,8	17,9	18,0	19,1	21,5	23,9	22,2	14,8	14,2	13,2
Leipzig	17,6	16,8	16,9	19,5	28,2	32,9	33,0	17,5	15,8	18,1
Wien	30,2	27,8	?	?	?	?	53,4	40,5	28,8	30,3
Paris	32,8	32,8	31,9	30,7	29,5	24,8	24,8	22,7	—	—
London	13,0	13,9	16,0	15,3	17,1	15,9	11,7	10,6	—	—
New York	17,1	17,3	16,9	15,9	16,4	16,0	13,2	10,9	—	—

in Bayern viel weniger als in Preußen (vgl. die Abb. 6). Nach PELLER waren an dem Anstieg der Tuberkulose während des Krieges sowohl die Armen und Mittellosen als auch die Wohlhabenden und Reichen beteiligt. Am ungünstigsten

gestalteten sich aber die Zustände in Gefängnissen, in Flüchtlings- und Interniertenlagern. So starben beispielsweise in einem Niederösterreichischen Flüchtlingslager nach S. PELLER an Tuberkulose im Jahre 1915 und 1916: 231 bzw. 215⁰/₀₀₀, also etwa das 10fache der sonst geltenden Norm (Gemünd, 40000 Ruthenen); in einem zweiten, viel kleineren Lager (Bruck a. d. L., etwa 2000 Juden) starben 90 bzw. 100⁰/₀₀₀.

Zwischen dem Gang der Tuberkulosesterblichkeit in und nach dem Kriege und der jeweiligen Änderung der Ernährungslage besteht mit S. PELLER eine hohe positive Korrelation. Man ersieht dies aus den Unterschieden zwischen Stadt- und Landbevölkerung, zwischen den Städten Bayerns und denen

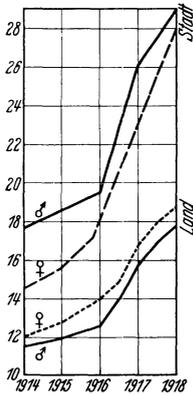


Abb. 6. In Preußen kamen Todesfälle an Tuberkulose.
(Nach S. PELLER, Handbuch der Sozialen Hygiene, Bd. 3, S. 202, Abb. 22.)

industrieller Gebiete, zwischen den Hauptstädten Zentraleuropas und denen Frankreichs, Englands u. a. Es läßt sich auf keinen Fall übersehen, daß die absolute Zahl der Tuberkulosesterbefälle während der Kriegsjahre gewaltig zugenommen hat, so nach G. WOLFF (2) in den deutschen Städten mit 15000 und mehr Einwohnern von 41 730 im Jahre 1914 auf 75 160 im Jahre 1918, dennoch darf aber nicht vergessen werden, daß sich diese Tuberkulosesterbefälle auf eine von der Zeit vor dem Kriege in ihrem Altersaufbau völlig verschiedene Bevölkerung beziehen. Trotzdem ist der Anstieg so groß, daß keiner wird leugnen können, daß die durch den Krieg in Mitteleuropa bedingte besondere Lage die Verbreitung und Zunahme der Tuberkulose förderte und daß eine ganze Reihe von Faktoren, wie Unterernährung, Arbeitsüberlastung unter anderem als expositionsfördernde Momente die Tuberkulose ungünstig beeinflussten und damit tatsächlich wichtige Gründe für die Zunahme der Tuberkulosesterblichkeit darstellen. Die zahlreichen durch die Kriegsverhältnisse bedingten Momente der Exposition

hängen so eng miteinander zusammen, daß es sehr schwer sein wird, die Bedeutung dieser äußeren Faktoren und vor allem die unterschiedliche Bedeutung der einzelnen Faktoren für den Verlauf der Tuberkulose während der Kriegszeit genau im einzelnen zu erfassen.

Forschen wir aber nach den Ursachen, so drängen sich vor allem drei auf. Die erste war die so besonders schwere Influenzaepidemie der Jahre 1918 und 1919, die allerdings international war. Jedoch trat ja bereits die Zunahme der Tuberkulosesterblichkeit in Erscheinung, bevor die allgemeine und schwere Influenzaepidemie auftrat und weiter wirkte sich die Influenza nicht insofern stärker auf eine Beschleunigung der Tuberkulosesterblichkeit aus, wie es der Fall sein müßte, wenn der Influenza die alleinige Verantwortung für den Anstieg der Tuberkulosesterblichkeit in dem genannten Zeitraum zuzuschreiben wäre, denn die Tuberkulosesterblichkeitskurve fiel 1918/1919 ziemlich früh und steil ab. Der zweite Grund, der für die besondere Zunahme der Tuberkulosesterblichkeit in Deutschland und Österreich gegenüber allen anderen kriegführenden Ländern anzuführen wäre, ist der, daß eine ganze Reihe den Gesundheitszustand der Bevölkerung sehr ungünstig beeinflussender Einwirkungen während der Kriegsjahre im Zentraleuropa vorhanden waren, die, wie schlechte Kleidung, mangelhafte Heizung, Beeinflussung des Nervensystems und vor allem der schwere

Mangel an Nahrungsmitteln nach Menge und Zusammensetzung, von besonderer Bedeutung für diese Zunahme sein dürften. Der Einfluß der Nahrungsmittelnot dürfte trotz vieler Beanstandungen z. B. durch G. WOLFF recht beträchtlich gewesen sein. Dies scheinen ja besonders die Unterschiede in der Tuberkulosesterblichkeit zwischen schlechter und besser versorgten Gegenden Deutschlands und Österreichs zu beweisen. In diesem Zusammenhang muß hingewiesen werden auf die Studien KISSKALTS (2) „Untersuchungen über Konstitution und Krankheitsdisposition“, von denen uns in diesem Zusammenhang besonders die dritte Mitteilung „Hungersnöte und Seuchen“ interessiert. In dieser Arbeit betont KISSKALT die engen Beziehungen zwischen der Häufigkeit von Infektionskrankheiten und der Ernährungslage der Bevölkerung. Besonders groß wurde während Hungersnöten die Zunahme an endemischen Krankheiten gefunden. Dies gilt besonders auch für die Tuberkulose.

Nachdem KISSKALT der Nachweis gelang, „daß in Hungersnöten die Sterblichkeit an allen möglichen Krankheiten gesteigert ist, gewinnt die Annahme an Wahrscheinlichkeit, daß auch geringe Schwankungen in der Volksernährung von Einfluß auf die Sterblichkeit sein können. Denn die Ernährungsverhältnisse sind in den verschiedenen Bevölkerungsklassen stark verschieden, und man kann wohl sagen, daß auch in normalen Zeiten ein nicht unwesentlicher Teil knapp das Zureichende zur Verfügung hat“ (K. KISSKALT, 2, S. 539).

Durch diese Feststellungen werden naturgemäß die Zusammenhänge zwischen Krieg und Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung der Ernährungslage der Bevölkerung nur noch klarer. Man vergißt die überaus traurigen Verhältnisse der Kriegsjahre sehr schnell und darum sei, dem Werk von A. GOTTSSTEIN (2) entnommen, die folgende Tabelle 23 über den Normalbedarf und die im Herbst 1916 zur Verfügung gestellte Nahrungsmittelmenge aufgeführt.

Tabelle 23.

Normalbedarf	Zur Verfügung Herbst 1916
Gesamtcalorien etwa 3000	1344 (30 g Eiw.)
Mehlverbrauch „ 320 g täglich	140 g
Fleisch „ 1050 g wöchentlich	135 g
Fett 60 g täglich	7 g

Der beste Beweis für den Einfluß der schlechten Ernährung auf die Zunahme der Tuberkulose ist aber das Verhalten der Kurve in den Jahren 1922 und 1923. Hier setzte eine neue, wenn auch geringere Zacke der Tuberkulosesterblichkeit ein. Zwar war in diesem Jahre der bedrohliche Mangel in der Nahrungsmittelversorgung vor allem der Großstadtbevölkerung schon behoben, jedoch waren die meisten Nahrungsmittel noch so teuer, daß sie für den größten Teil der großstädtischen Bevölkerung nicht zu erschwinglichen Preisen zur Verfügung standen. Dieses plötzliche Einsetzen in der Sterblichkeitszunahme bei einer Krankheit wie der Tuberkulose, deren Abfall bis zum Jahre 1914 recht gleichmäßig und stetig erfolgt war und die nach allen statistischen Feststellungen nur eine recht geringe Neigung zu Unterbrechungen dieses Verlaufes zeigt, weist auf die einflußreiche Rolle hin, die der Ernährung in diesen Notzeiten im Hinblick auf die Gesundheitsverhältnisse der Bevölkerung zuzuschreiben ist.

Man muß durchaus A. GOTSTEIN folgen, daß eine restlose Aufklärung der so ungewöhnlichen und beträchtlichen Unterbrechung der sinkenden Tuberkulosekurve durch eine steile Zacke während der Kriegsjahre und durch eine mäßige Zacke während der Inflationsjahre durch die vorstehenden Ausführungen noch nicht geliefert worden ist. Auch hier muß wieder angenommen werden, daß mehrere Ursachen zusammengewirkt haben. Eindrucksvoll ist aber der aus diesen Beobachtungen resultierende Schluß, daß eine Veränderung der Tuberkulosesterblichkeitskurven in dem einen oder anderen Sinne stets die Einwirkung auf außerordentlich große Massen der Bevölkerung oder auf ihre Gesamtheit voraussetzt. Wir vermögen, wie es aus den Darlegungen des letzten Abschnittes hervorgeht, nicht der Auffassung von G. WOLFF (2) zu folgen, nach der die Gründe für die Zunahme der Tuberkulosesterblichkeit während des Krieges maßgeblich oder allein in der Bevölkerungsbewegung zu suchen wären, die mit dem Kriege untrennbar verbunden war, und in der Altersverschiebung durch den Geburtenausfall sowie der militärischen Ab- und Zuwanderung. Sicherlich spielen diese Fehlerquellen eine große Rolle und auf ihre Bedeutung hat ja mit allem Nachdruck RANKE aufmerksam gemacht. Es besteht für uns kein Zweifel, daß mit der „Zunahme der Ernährungs- und allgemeinen Versorgungsschwierigkeiten, sowie bei der erhöhten Leistungsbeanspruchung des gesamten Volkes während der Kriegsjahre... auch die Tuberkulosesterbefälle im ganzen Reichsgebiet zunahmen und... ihren Höhepunkt im Jahre 1918 mit insgesamt 147 733 Todesfällen, d. h. mit 23 Sterbefällen auf je 10 000 Lebende“ erreichten, „einer Verhältnisziffer, die den Tuberkulosesterbefällen des Jahres 1897 entsprach. Nach dem Kriegsende gingen die Sterbeziffern an Tuberkulose in Deutschland zunächst wieder erheblich zurück, was seine Ursache zum Teil wohl darin hatte, daß in den vorangegangenen Jahren eine große Zahl von Tuberkulosen vorzeitig abgestorben war, deren Ableben in normaler Zeit erst in den folgenden Jahren zum Ausdruck gekommen wäre. Nachdem die Tuberkulosesterbeziffern sich im Jahre 1921 bereits wieder den Zahlen der Vorkriegszeit genähert hatten, nahmen mit der im Jahre 1922 erneut einsetzenden Verschlechterung der wirtschaftlichen Verhältnisse und der Einschränkung der Fürsorgemaßnahmen die Todesfälle an Tuberkulose vorübergehend zu, sanken aber in den folgenden Jahren wieder bis zu 61% des letzten Vorkriegsstandes herab. Die deutsche Tuberkulosesterblichkeit hat im Jahre 1929 mit 8,7 Sterbefällen auf 10 000 Lebende im internationalen Vergleich sich dem europäischen Minimum genähert“ (B. MÖLLERS, 4). Trotz der Schwierigkeiten, die einer einwandfreien Betrachtungsweise der zwischen Krieg und Tuberkulose vorhandenen Beziehungen entgegenstehen, hielten wir eine kurze Besprechung der durch den Krieg bedingten Zunahme der Tuberkulosesterblichkeit für erforderlich, weil sie eine Veränderung der Tuberkulosesterblichkeitskurve für einen kurzen Zeitraum bedingt hat, die für unsere folgenden Betrachtungen über die Bewegung der Tuberkulosekurve seit Jahrzehnten nicht ohne Interesse sein kann.

IV. Der Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit seit den 70er Jahren des 19. Jahrhunderts.

Es war bereits betont worden, daß eine Veränderung im Verlaufe der Tuberkulosesterblichkeitskurve nur möglich werden könnte, wenn durch ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren mit größter Intensität eine Einwirkung auf große Massen der Bevölkerung oder auf die Gesamtheit der Bevölkerung zustande kommen könnte. Sicherlich haben derartige Einwirkungen während der Kriegsjahre und während der Jahre der Inflation in Deutschland auf weiteste Kreise der Bevölkerung stattgefunden und es ist für uns zweifellos, daß die Summation derartiger Schädigungen und Einflüsse sich in einer Unterbrechung des bisherigen Verlaufes der deutschen Tuberkulosesterblichkeitskurve auswirken konnte.

Sind bereits diese mehr oder minder kurzdauernden Unterbrechungen im Ablauf der Tuberkulosesterblichkeitskurven von größtem praktischen und wissenschaftlichem Interesse, dann gilt ein derartiges Interesse naturgemäß weit mehr noch dem über Jahrzehnte zu beobachtenden Ablauf der Tuberkulosekurven. Wie wir in früheren Abschnitten schon gezeigt haben, macht sich in der Mehrzahl der europäischen Länder und in Nordamerika eine Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit geltend, die in Deutschland etwa 1884 einsetzte. Diese Abnahme hat seit langem Epidemiologen und Tuberkuloseärzte beschäftigt, wobei man sich in zahlreichen Studien besonders um die Beantwortung jener Frage bemühte, auf welchen oder auf welche Faktoren diese Abnahme der Tuberkulosehäufigkeit zurückzuführen wäre. Jeder der ins Feld geführten Faktoren ist Gegenstand sehr eingehender Untersuchungen geworden.

Rekapitulieren wir zunächst ganz kurz den Verlauf der Tuberkulosesterblichkeitskurven, dann ergibt sich zunächst für die Tuberkulosesterblichkeit in Preußen und im Reich ein seit 1884—1886 fast geradlinig verlaufender gleichmäßiger Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit, bei dem die wenigen aufwärts gerichteten Zacken um die Jahrhundertwende, sowie in den Kriegs- und Inflationsjahren wieder sehr bald durch verstärkte Sterblichkeitsabnahmen ausgeglichen werden (C. HAMEL). Seit 1918 ist das Tempo der Sterblichkeitsabnahme sogar noch erheblich beschleunigter als in der Vorkriegszeit gewesen, und dieses Tempo hat bis in die letzten Jahre ungemindert angehalten, wodurch die Steigerung der Todesfälle an Tuberkulose, die durch den Krieg und durch die Inflation gebracht wurden, sehr bald ausgeglichen werden konnten. Die Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit war in den Städten stärker als in dem Durchschnitt des ganzen Landes. Im allgemeinen zeigen die ländlichen Gemeinden eine geringere Tendenz zur Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit, während andererseits wieder in Zeiten wirtschaftlicher Not die Tuberkulose in der städtischen Bevölkerung beträchtlich zahlreichere Opfer fordert als in der ländlichen Bevölkerung. Liegen somit innerhalb Deutschlands große Unterschiede in der Tuberkulosehäufigkeit vor, so gilt das gleiche für einen Vergleich verschiedener europäischer Länder. Von der Tuberkulosesterblichkeit in städtischen und ländlichen Gebieten Deutschlands war bereits die Rede; angeführt sei aber noch das bedeutsame Vergleichsmoment, wie es sich in der niedrigen Tuberkulosesterblichkeit Sachsens und Oldenburgs im Gegensatz zu den höheren Ziffern für Bayern und Baden zeigt. Sachsen ist das Land der frühzeitig

entwickelten Industrie mit ihren vielfältigen Erwerbsmöglichkeiten, Oldenburg das Land mit vorwiegend landwirtschaftlicher Bevölkerung mit besonders günstigen Absatzmöglichkeiten, während ein großer Teil des Bayerischen und des Badischen Volkes in kleinen, oft sehr armen und verkehrsfernen Dörfern wohnt. Diese wichtigen Feststellungen, die wir zusammenfassend nach C. HAMEL brachten, werden ergänzt durch die bedeutsamen Unterschiede, die sich bei einem Vergleich der Tuberkulosesterbeziffern verschiedener europäischer Länder ergeben. In der Tabelle 24 ist der zeitliche Verlauf der Tuberkulosesterblichkeit

Tabelle 24. Der zeitliche Verlauf der Tuberkulosesterblichkeit in Europa 1871 bis 1923 auf 10 000 der mittleren Bevölkerung.
(Nach GREENWOOD und G. WOLFF, S. 99, Tab. 1.)

Länder nach der Höhe der Sterbeziffer 1906—1910	1871	1876	1881	1886	1891	1896	1901	1906	1911	1920
	bis 1875	bis 1880	bis 1885	bis 1890	bis 1895	bis 1900	bis 1905	bis 1910	bis 1914	bis 1923
1. Belgien . . .	33,58	32,31	30,11	—	28,84	24,88	—	12,88	13,50 ⁴	—
2. England und Wales . . .	29,41	28,91	25,42	23,23	21,19	19,04	17,44	15,68	13,89	11,11
3. Preußen . . .	—	31,72	31,29	29,04	24,72	20,79	19,14	16,21	14,32	14,64
4. Dänemark ¹ . . .	—	31,31	30,49	28,93	26,85	21,61	19,29	16,24	14,60	—
5. Niederlande . . .	—	—	—	—	—	—	18,66	16,56	14,55	12,15
6. Italien . . .	—	—	—	20,83	19,19	18,08	16,65	16,73	15,38	13,87
7. Deutsches Reich . . .	—	—	—	—	—	—	20,66	17,53	14,96	14,61
8. Schottland . . .	35,63	33,61	29,70	25,83	24,10	23,36	21,60	20,21	17,00	11,96
9. Ganz Frankreich . . .	—	—	—	—	—	—	—	22,13	21,93 ⁴	—
10. Norwegen . . .	—	—	—	—	—	26,87	25,57	24,00	—	20,24 ⁵
11. Schweiz . . .	—	—	27,08	27,02	25,36	24,62	26,52	24,68	20,24	16,28
12. Irland . . .	25,29	26,62	26,59	26,92	27,49	28,25	27,27	25,26	21,41	—
13. Finnland ² . . .	41,40	36,68	25,52	25,58	—	27,25	29,08	27,21	26,00	20,80 ⁵
14. Österreich . . .	—	37,73	39,33	38,30	39,39	33,95	34,07	30,53	22,80	23,04
15. Frankreich ³ . . .	—	—	—	—	33,60	32,36	32,17	32,23	—	—
16. Ungarn . . .	—	—	—	—	—	32,77	39,63	37,44	33,42	29,89

für die Jahre 1871—1923 für eine Reihe der wichtigsten europäischen Länder zusammengestellt worden. Hiernach besitzt Ungarn durchschnittlich die höchste Tuberkulosesterblichkeit von den ausgewählten Ländern. Auch Norwegens, Finnlands, Österreichs und Frankreichs Sterblichkeit ist ziemlich hoch, während England und Wales, Italien und die Niederlande die günstigsten Ziffern aufweisen. Die Unterschiede haben über fast den ganzen Zeitraum angehalten. Besonders bemerkenswert erscheint, um wieviel später der Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit in manchen Ländern einsetzte. Vergleicht man mit diesen Ziffern und Kurven (vgl. auch die näheren Darlegungen im Abschnitt III, 1, S. 11 f.) die Tuberkulosesterblichkeit von Deutschland, dann erkennt man, um wieviel stärker die Abnahme der Tuberkulose in Deutschland trotz ungünstigster wirtschaftlicher Verhältnisse seit dem Kriege bei uns gewesen ist. In der Abb. 7 sind die Tuberkulosesterblichkeitskurven, auf 100 000 Ein-

¹ Städtische Bezirke. ² Nur Lungentuberkulose. ³ Städte über 5000 Einwohner.
⁴ 1911—1913. ⁵ 1920—1922.

wohner bezogen, für Deutschland, England, Frankreich und die Vereinigten Staaten von Nordamerika dargestellt. Die deutsche Tuberkulosesterblichkeitskurve begann ja etwa in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts, also etwa 20 Jahre später als die englische Kurve, abzufallen. Dieser Abfall wurde durch den Weltkrieg und durch die Inflation unterbrochen. Fast immer, wie es sehr schön aus der Abb. 7 hervorgeht, wurde die deutsche von der englischen und seit 1915 auch von der amerikanischen Tuberkulosesterblichkeitskurve unterboten. Noch ist die amerikanische Kurve überhaupt die niedrigste; in Europa, sind die holländische, die englische und die deutsche Kurve fast an dem gleichen Punkt angekommen und es scheint, als wenn jetzt die deutsche Kurve den niedrigsten Punkt erreicht hat, denn 1928 hat die deutsche bereits die englische Kurve unterboten. Im Gegensatz zu diesen war die französische Kurve fast immer höher als die deutsche und sie überragte sie durchschnittlich um etwa 50 %, 1927 mit 19,1 sogar um noch mehr als 100 %.

Somit lenkt die Statistik bereits auf zahlreiche Fragestellungen, die noch durch die kritische Beobachtung der diesbezüglichen Zusammenhänge erheblich erweitert werden.

Welche *Ursachen* sind es, die für den nicht zu bezweifelnden Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit in den Kulturstaaten verantwortlich gemacht werden können? Es erscheint in vollständiger Übereinstimmung mit G. WOLFF zweckmäßig zu sein, bei einer Analyse zwischen solchen ursächlichen Faktoren zu unterscheiden, die durch die soziale und wirtschaftliche Umwelt bedingt sind und die als *sozialer Faktor* gekennzeichnet werden können. Der soziale Faktor wäre aufzuteilen bei einer Analyse in die weiteren Faktoren, die bezeichnet werden können als Wohnung, Ernährung, Wohlstand, Beruf, Familie und Familiengröße. Neben dem sozialen Faktor wäre dann die durch die konstitutionell-biologische Beschaffenheit der Bevölkerung bedingte Beeinflussung der Tuberkulosesterblichkeit zu berücksichtigen, die wir kurz als *Erbfaktor* zusammenfassen können. Unter dem *spezifischen Faktor* seien mit G. WOLFF alle jenen spezifisch-biologischen Faktoren bezeichnet, deren Bedeutung uns die Mikrobiologie gelehrt hat und die ihren Anfang mit der Kenntnis des Tuberkelbacillus genommen hatte und mit deren Aufbau man sich noch heute beschäftigt, nämlich mit der natürlichen und künstlichen Schutzimpfung. Als vierten Faktor fassen wir zusammen den *ärztlich-therapeutischen Faktor*, in dem wir die Gesamtheit aller jener Maßnahmen zusammenfassen, die ärztlich-therapeutisch die Heilung der erkrankten Tuberkulösen zum Ziele haben. Hiermit aber — durch die Verstopfung der Infektionsquellen — tragen sie gleichfalls zum Rückgang der Tuberkulose als Volkskrankheit bei. In diesen ärztlich-

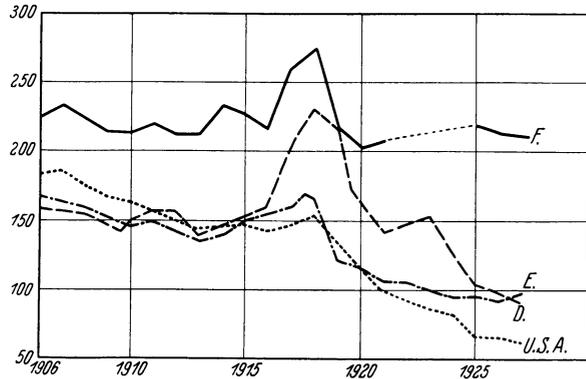


Abb. 7. Tuberkulosesterblichkeit auf 100 000 Einwohner (nach ICKERT). F Frankreich, U.S.A. Vereinigte Staaten von Nordamerika, E England, D Deutschland.

therapeutischen Faktor schließen wir alle Maßnahmen der eigentlichen Seuchenbekämpfung ein, die allerdings bei der Tuberkulose in Form der Isolierung oder gesetzgeberischer Zwangsmaßnahmen bisher kaum durchgeführt wurden oder doch erst sehr im Anfang stehen. Diesem ärztlich-therapeutischen Faktor ordnen wir aber weiter unter die gesamte Arbeit des Fürsorgewesens, wodurch die Besprechung dieses Faktors natürlich von besonderer Bedeutung ist und auch einen größeren Umfang als die Besprechung der anderen Faktoren einnimmt. In einem fünften Abschnitt soll zusammenfassend dann noch die Bedeutung des Ringes der sozialen Versicherungen für die Bekämpfung der Tuberkulose zur Darstellung gebracht werden. In vielen Punkten werden wir uns in diesen Abschnitten auf Darlegungen vorhergehender Abschnitte beziehen müssen und auf viele Darstellungen verweisen können. In einem letzten Abschnitt soll schließlich noch der Rückgang der Tuberkulose des Kindesalters eine gesonderte Besprechung finden, wobei vor allem fürsorgliche Fragen zu behandeln sein werden.

Wenn wir uns in unserer Darstellung auch bemühen werden, die Verhältnisse in allen europäischen Ländern und in Nordamerika zu berücksichtigen, so halten wir es naturgemäß doch für notwendig, besonders auf die spezifisch-deutschen Verhältnisse im Verlaufe der Tuberkulosesterblichkeitskurven einzugehen. Die Beschäftigung mit der deutschen Kurve hat deswegen aber noch einen ganz besonderen Reiz, weil ihr Verlauf sich wesentlich von jenen der außerdeutschen Kurven unterscheidet, betonten wir doch bereits, daß die außerdeutschen Tuberkulosesterblichkeitskurven nicht nur einen anderen Verlauf nehmen, sondern daß sie zum größten Teil auf eine höhere Tuberkulosesterblichkeit hinweisen als sie bei uns in Deutschland trotz traurigster wirtschaftlicher Verhältnisse in dem letzten Jahrzehnt vorhanden gewesen ist. Wir wollen also untersuchen, welche spezifischen deutschen Verhältnisse es möglich gemacht haben, daß unsere Tuberkulosesterblichkeit trotz Krieg und trotz Inflation einen derart auffallend niedrigen Stand erreichen konnte. Bei allen diesen Fragen interessiert naturgemäß ganz besonders, ob die in allen Kulturländern seit Jahren und Jahrzehnten gegen die Tuberkulose ergriffenen Maßnahmen von Erfolg gewesen sind, ob also der Abfall der Tuberkulosesterblichkeitskurven in allen Ländern auf die spezifischen Maßnahmen zurückgeführt werden kann, die im Kampfe gegen die Tuberkulose Anwendung gefunden haben und hierüber hinaus interessiert dann noch weiter, welche besonderen Maßnahmen in Deutschland einen so großen Erfolg gezeitigt haben, daß trotz unserer prekären Lage das viele Jahre so schlecht ernährte deutsche Volk nach dem Verlust des größten aller Kriege eine günstigere Sterblichkeitskurve bei dieser so ausgesprochen chronischen Krankheit aufweist als die meisten der sog. Siegerstaaten, deren Bevölkerung nur in Teilen des Landes und nur ausnahmsweise so gelitten hat wie der größte Teil des deutschen Volkes.

V. Der soziale Faktor in seiner Bedeutung für den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit.

In diesem sozialen Faktor fassen wir alle jene Umweltsfaktoren zusammen, welche neben dem Krankheitserreger und der Konstitution des Individuums als weitere Ursachen der Tuberkulose in Frage kommen. Seit langem mißt

man dem sozialen Faktor, besonders jenen Faktoren wirtschaftlicher Art, einen erheblichen Einfluß auf die Entstehung und auf den Verlauf der Tuberkulose bei. In Deutschland wie auch in den meisten anderen Kulturländern hat sich eine bedeutende Umschichtung der Bevölkerung durch die zunehmende Industrialisierung und Urbanisierung vollzogen. Während in Deutschland vor etwas 60 Jahren noch $\frac{2}{3}$ der Bevölkerung in Landgemeinden mit unter 2000 Einwohnern lebten, ist heute das Verhältnis umgekehrt, denn es sind jetzt $\frac{2}{3}$ der Gesamtbevölkerung, die in Städten, und nur noch $\frac{1}{3}$, die auf dem Lande wohnen. Bereits in den Abschnitten III, 1—5 und IV haben wir wiederholt darauf hingewiesen, daß die Tuberkuloseziffern in den Industrieländern im allgemeinen recht viel niedriger liegen als in Ländern mit vorwiegend landwirtschaftlicher Bevölkerung. Es ist hingewiesen worden auf die hohe Tuberkulosesterblichkeit z. B. in Ungarn und auch in Frankreich gegenüber der viel niedrigeren in England und in Deutschland. Es bedarf aber einer genaueren Untersuchung, um den Anteil der zunehmenden Industrialisierung an dem Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit darzulegen.

1. Industrialisierung und Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit.

Die Frage des Zusammenhanges zwischen Industrialisierung und Tuberkulose ist vor allem durch G. WOLFF in seiner sehr eingehenden statistisch-sozialhygienischen Untersuchung über den Gang der Tuberkulosesterblichkeit und Industrialisierung Europas behandelt worden [G. WOLFF (2)]. Auf einen Zusammenhang zwischen beiden ist schon vor G. WOLFF von manchen Autoren mit Nachdruck hingewiesen worden. So konnte bereits L. TELEKY bei einem Studium der Tuberkulosesterblichkeit in Österreich zeigen, daß diejenigen Städte Österreichs, die in der raschesten Entwicklung begriffen sind und die den Namen industrielle Städte mit Recht verdienen, die größte Abnahme zeigen. Bereits damals stellte L. TELEKY fest: „Da aber alle diese Gebiete und Städte im Beginn der Beobachtung eine hohe Tuberkulosesterblichkeit zeigten und eine relativ hohe zum Teil auch noch heute zeigen, so können wir daraus folgern, daß die industrielle Entwicklung zunächst zu einer erhöhten Tuberkulosesterblichkeit führt, daß aber von einem gewissen Zeitpunkte, von einem gewissen Höhepunkte der Entwicklung an, mit dem Einsetzen irgendwelcher anderer Kräfte, die durch diese Entwicklung wachgerufen oder in Wirksamkeit gesetzt werden, ein Sinken der Tuberkulosesterblichkeit eintritt. Als solche Kräfte können wir wohl alle jene ansehen, die zur wirtschaftlichen und gesundheitlichen Hebung der industriellen Arbeiter beitragen (Organisation der Arbeiterschaften, Arbeiterschutzgesetz).“ Jene Länder, die noch in rascher industrieller Entwicklung begriffen sind, zeigen bei Einsetzen dieser Entwicklung, wie Japan und Finnland, ein Ansteigen der Tuberkulosesterblichkeit. Jene anderen Länder aber, die bereits wie z. B. Deutschland und England eine gewisse Höhe der industriellen Entwicklung erreicht haben, zeigen zwar im Beginn unserer Beobachtungen eine relativ hohe Tuberkulosesterblichkeit, die aber mit weiterem Fortschreiten ihrer Entwicklung rasch absinkt, auf jeden Fall erheblich rascher absinkt als in jenen Ländern mit nur langsam fortschreitender oder nicht weit vorgeschrittener industrieller Entwicklung, wie das alte Österreich oder Italien.

G. WOLFF hat nach sehr eingehenden Vorarbeiten, die die Mortalitätsstatistik und ihre Fehlerquellen und den Einfluß der Altersbesetzung überaus sorgfältig studierten, die Tuberkulosesterblichkeit in Europa und die Industrialisierung der Länder genauer untersucht. Es muß auf die Einzelheiten jener Arbeit (2) hingewiesen werden; hier können nur die wichtigsten Ergebnisse kurz referiert werden. Bei der Besprechung der einzelnen europäischen Länder beginnt G. WOLFF mit der Tuberkulosesterblichkeit in England und Wales, die den Typus des Industriestaates darstellen, während demgegenüber Irland einen vorwiegend agrarischen Charakter hat. In dem Abschnitt III, 1, S. 16 f. habe ich bereits kurz auf die Verhältnisse in Großbritannien und Irland hingewiesen und in den Tabellen 6, 7 und 8 das wichtigste Zahlenmaterial mitgeteilt. Es muß als gesichert angesehen werden, daß die Tuberkulosesterblichkeit in den dicht bevölkerten Stadt- und Industriebezirken Großbritanniens im Vergleich zu jener des mehr bäuerlichen und dünn bevölkerten Irlands außerordentlich niedrig ist. Die industrialisierte und urbanisierte Bevölkerung Englands fällt der Tuberkulose keineswegs in besonders hohem Maße zum Opfer.

„Es ist darum unbedingt ein Paradoxon, daß der Arbeiter in der Stadt besser und hygienischer lebt als der Arbeiter auf dem Lande. Auch die gesündeste Landluft ist letzten Endes nur für den gesund, der in seinen übrigen Lebensbedürfnissen, vor allem seinen Ansprüchen an Wohnung und Ernährung, hygienisch einwandfrei zu existieren und auch einem gewissen, wenn auch noch so geringen Bedürfnis nach geistiger Abwechslung zu entsprechen vermag“ (G. WOLFF, 2, 78).

Im Gegensatz zu England besitzt *Frankreich* einen wesentlich anderen Wirtschaftscharakter. Auf S. 17 des Abschnittes III, 1 ist bereits eine Tabelle der Tuberkulosesterblichkeit mit einigen wichtigeren Ausführungen gebracht worden. Die Statistik lehrt, daß in der vorwiegend landwirtschaftlich tätigen Bevölkerung Frankreichs die Tuberkulosesterblichkeit eine erheblich größere Durchschnittsziffer erreicht als in dem Industrieland England und selbst in Paris ist die Tuberkulosesterblichkeitsziffer vielfach höher als in London und Berlin.

Das Frankreich benachbarte, aber einen wesentlich anderen Wirtschaftscharakter besitzende *Belgien*, ein typischer Industriestaat, allerdings erst jüngerer Entwicklung, zeigt eine erheblich günstigere Tuberkulosesterblichkeit als Frankreich. Mit der industriellen Entwicklung Belgiens ist in den letzten Jahrzehnten gleichfalls ein auffallender Rückgang der Tuberkulosesterblichkeitsziffer eingetreten, die an die englischen Ziffern heranreichen. Man muß für Belgien an ähnliche Gesamteinflüsse denken wie in Großbritannien.

Italien zeigt ein recht uneinheitliches Bild. Im Norden ist dieses Land mit seinen großen Städten dicht bevölkert und zeigt den Charakter eines Industriestaates, während in Unter- und Mittelitalien eine überwiegend landwirtschaftlich tätige Bevölkerung vorhanden ist. Von 100 Erwerbstätigen gehörten für ganz Italien nach dem Stande von 1911 nur 27,5 der Industrie und dem Bergbau, 8,1 dem Handel und Verkehr und 55,5 der Land- und Forstwirtschaft an. Italien zeigt nun seit dem Vorliegen brauchbarer Vergleichsziffern seit 1887 von Anfang an eine sehr niedrige Sterblichkeit an Lungentuberkulose, deren Ziffern als viel günstiger zu bezeichnen sind als etwa diejenigen Irlands und Frankreichs. Für diese besonderen und günstig gelagerten Verhältnisse Italiens scheinen die klimatischen Verhältnisse besonderer Beachtung wert, wenn auch in einzelnen eine einwandfreie Charakterisierung unter Berücksichtigung der verschiedenen Gegenden noch nicht zu geben ist. Dem Bevölkerungsaufbau

des Landes ist ferner nach G. WOLFF noch eine besondere Rolle zuzusprechen, da durch die starke Auswanderung bis zum Weltkriege, die aber auch heute noch immer relativ beträchtlich ist, eine dauernde Verarmung an Männern in den erwerbsfähigen und damit auch in den tuberkulosegefährdeten Jahrgängen eintritt.

Viel höhere Tuberkulosesterbeziffern finden sich nun wieder in der *Schweiz*; sie sind erheblich höher als in Italien und England, ungefähr übereinstimmend mit Irland und nicht ganz so ungünstig wie die der französischen Stadtbevölkerung. Wie in gewisser Weise bei Italien begegnet man bei einer Betrachtung der Ergebnisse der schweizerischen Statistik den ganzen Schwierigkeiten des Tuberkuloseproblems. Die hohen Tuberkuloseziffern stehen im Grunde in gar keinem Zusammenhang mit dem Wirtschaftscharakter der Schweiz, der nach der Berufsstatistik durchaus der eines Industriestaates ist. Ursachen der hohen Tuberkulosesterblichkeit in der Schweiz, die gerade in diesem Lande besonders gut statistisch fundiert ist, können nicht angegeben werden, sofern man nicht rein spekulativ vorgehen will. Die viel erörterte Hypothese, daß die gesunde Bevölkerung der Berge der Tuberkuloseinfektion deshalb so leicht zum Opfer falle, weil sie unter ihren natürlichen Lebensbedingungen keine Gelegenheit hätte, sich schon in der Kindheit mit Tuberkelbacillen zu infizieren und hierdurch spontan zu immunisieren, findet keine exakten Unterlagen. Wir glauben auch vorläufig durchaus zu einer Ablehnung dieser Hypothese, die vor allem nach v. BEHRING, RÖMER und von HAYEK aufgestellt worden ist, berechtigt zu sein und werden auf diese Frage in dem Abschnitt VII, S. 75 f. genauer zurückkommen müssen.

Bei G. WOLFF (2) findet sich im weiteren Verfolg seiner Studien dann noch die Behandlung der Tuberkulosesterblichkeit in ihrer Beziehung zur Industrialisierung in den Niederlanden, in Dänemark, Norwegen, Schweden, Finnland, Spanien und Österreich, auf deren Referat hier verzichtet sei, da wir zum Teil in kurzen Übersichten schon auf diese Länder hingewiesen haben, alle Einzelheiten aber doch bei G. WOLFF nachgelesen werden müssen. Besonders eingehend wird von G. WOLFF nach demographischen Vorbemerkungen die Todesursachenstatistik und die Tuberkulosesterblichkeit im *Deutschen Reich* behandelt. Wir haben bereits in den früheren Abschnitten darauf hingewiesen, daß vom Jahre 1884 an der Sturz der Tuberkulosesterblichkeit ununterbrochen bis zum Beginn des Weltkrieges anhielt und daß mit dem Kriege und mit dem Jahre 1914 die Tuberkulosesterblichkeitsziffer wieder in die Höhe schnellte, um mit dem Jahre 1918 einen Stand wie vor 25 Jahren zu erreichen. Wie es auch die folgenden Abschnitte dartun werden, fühlen wir uns in völliger Übereinstimmung mit G. WOLFF zu dem Schluß berechtigt, daß zwar nicht bestritten werden kann,

„daß die prophylaktischen Maßnahmen im Anschluß an die Entdeckung des Tuberkelbacillus dazu beigetragen haben, die Sterblichkeit an Tuberkulose zu vermindern. Von übergeordneter Bedeutung scheint aber nicht das eine für die Forschung hochwichtige Ereignis gewesen zu sein, auch nicht die Einführung der Arbeiterschutzgesetze allein, sondern vielmehr die allgemeine Hebung der wirtschaftlichen und hygienisch-kulturellen Verhältnisse der Bevölkerung, die im Anschluß an die gewaltige Industrieentwicklung der letzten 50 Jahre bis zum Ausbruch des Weltkrieges allenthalben in Deutschland in die Erscheinung trat. Das geht einmal daraus hervor, daß auch die Gesamtsterblichkeit sehr erheblich in dieser Zeit sank, in Preußen von 254 auf 10 000 Lebende in den Jahren 1876 bis 1880 auf 172 in den Jahren 1906—1910. Das zeigt ferner die Tatsache, daß in einem Lande wie England, dessen Wirtschaft noch weiter entwickelt war als die des jüngeren

Konkurrenten, das Absinken der Tuberkulosesterblichkeit längst vor der Entdeckung des Tuberkelbacillus einsetzte, während in anderen Ländern . . . mit verzögerter wirtschaftlicher Entwicklung die Ziffer der Tuberkulosesterblichkeit erst viel später oder noch gar nicht sank“ (G. WOLFF, 2, S. 124—125).

Auch innerhalb des Deutschen Reiches ist die Tuberkulosesterblichkeit dort am niedrigsten, wo die Bevölkerung unter günstigeren wirtschaftlichen und kulturellen Verhältnissen lebt. Überall dort, wo durch eine reiche Industrielentwicklung auch der Arbeiterschaft günstige Existenzbedingungen geschaffen worden sind oder dort, wo die Bevölkerung auf dem Land wohlhabend ist und überwiegend aus selbständigen eingesessenen Bauern besteht, sehen wir eine besonders niedrige Tuberkulosesterblichkeit. Damit ist die Verminderung der Tuberkulosesterblichkeit kein Privileg der Industriestaaten allein, noch ist sie ein Privileg der im allgemeinen wohlhabenden landwirtschaftltreibenden Bevölkerung, „sondern sie tritt überall hervor, wo mit günstigen wirtschaftlichen und sozialen Bedingungen ein *kultureller Aufstieg der Bevölkerung* verbunden ist“.

Einen guten Maßstab für die wirtschaftliche Lage weiter Volksmassen kann uns eine Betrachtung des „Reallohnes“ geben, d. h. die Ermittlung jener Zahl, wie sich der Lohn zu den Kosten einer durch Jahrzehnte als unverändert angenommenen Lebenshaltung verhält. Nach L. TELEKY besteht zwischen dem Reallohn und der Tuberkulosesterblichkeit insofern eine Korrelation, „als wir in allen Ländern, über die Daten vorliegen, *zur Zeit der stark sinkenden Tuberkulosesterblichkeit ein starkes Ansteigen des Reallohnes* finden, ein Ansteigen, das allerdings in Preußen und Großbritannien von der Jahrhundertwende an einem Sinken Platz macht, das aber keineswegs so rasch ist wie das Ansteigen in früheren Jahrzehnten“. Der Einfluß einer jeden Änderung des Reallohnes mit der hierdurch bedingten Änderung der Ernährung kann nicht bezweifelt werden (vgl. Abschnitt III, S. 43), denn der Krieg und die Hungerblockade haben uns ja eindrucksvollst den furchtbaren Einfluß der Ernährung, des Nahrungsmangels, auf die Verbreitung der Tuberkulose gezeigt.

Diese Darlegungen zeigen nunmehr, daß freilich keine schematische Abhängigkeit zwischen Industrialisierung der Länder und der Tuberkulosesterblichkeit besteht. Es wird auch niemand schließen können, daß die Industrialisierung an sich, die Fabrikarbeit an Stelle der Landarbeit, der maßgebende tuberkulosehemmende Faktor ist. Es ist vielmehr die mit der Industrialisierung einhergehende Erhöhung des durchschnittlichen Volkswohlstandes, die Verbesserung des Arbeiterschutzes, die Durchführung der zahlreichen hygienischen Maßnahmen von der Städtesanierung bis zur modernen Fürsorge. „Diese *Folgeerscheinungen* der Industrialisierung haben die Schäden der gewerblichen Berufsarbeit überkompensiert“ (M. GREENWOOD und G. WOLFF, S. 108).

2. Die Bedeutung des Berufes und der sozialen Lage für den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit.

Es kann naturgemäß nicht auf alle Einzelheiten der Tuberkulosesterblichkeit nach *Berufen* eingegangen werden. Durch die vorstehenden Ausführungen aber über die Beziehungen zwischen Industrialisierung und Tuberkulosesterblichkeit liegt es jedoch sehr nahe, über die Beziehungen zwischen Tuberkulosesterblichkeit und den verschiedenen Berufen Untersuchungen anzustellen. Nach PRINZING und G. WOLFF fehlen aber in der Statistik des Deutschen Reiches

vorläufig noch alle Unterlagen für eine Sterblichkeitsstatistik nach dem Beruf. Die Sterblichkeitsstatistik nach dem Beruf beschränkt sich darum in Deutschland für eine größere Zahl von Erwerbstätigen auf einige wenige Untersuchungen, von denen speziell die Arbeiten über die Leipziger Ortskrankenkasse und die bayerische Statistik von KOELSCH zu nennen sind. Schon diese bayerischen Zahlen sind von besonderem Interesse. So betrug nach den Untersuchungen von KOELSCH die Tuberkulosesterblichkeit für alle männlichen Erwerbstätigen in Bayern $3,07\text{‰}$, für alle weiblichen $4,07\text{‰}$. Am niedrigsten war die Tuberkulosesterblichkeit bei den Offizieren mit $0,58\text{‰}$, sehr günstig auch bei der großen Zahl der landwirtschaftlich tätigen Männer mit $1,82\text{‰}$, bei den Ärzten $1,92\text{‰}$, den Pfarrern $1,84\text{‰}$ usw., während die Tuberkulosesterblichkeit nach der bayerischen Statistik relativ hoch war bei Gastwirten und Kellnern mit $7,45\text{‰}$, den Holzarbeitern mit $10,06\text{‰}$, den Maurern mit $10,23\text{‰}$, sehr hoch bei den Steinschleifern und -hauern mit $26,85\text{‰}$ und besonders hoch bei den Tagelöhnern und Gelegenheitsarbeitern mit $83,10\text{‰}$ auf je 1000 Lebende.

Bei der letzten sehr ungünstigen Gruppe kommt in der hohen Tuberkulosesterblichkeit keineswegs eine besondere Schädlichkeit des Berufes zum Ausdruck, vielmehr die angeborene oder erworbene Minderwertigkeit dieser Arbeiter (speziell in der Vorkriegszeit, für die diese Statistik gilt), die damals von Beruf zu Beruf wanderten und zu der schlechtest bezahlten Arbeitergruppe gehörten. Im Gegensatz hierzu haben B. HEYMANN und FREUDENBERG an dem großen Material des rheinisch-westfälischen Kohlenbergbaues gefunden, daß bei der durch ärztliche Auswahl stark gesiebten Arbeitergruppe der Kohlenbergarbeiter eine besonders niedrige Tuberkulosesterblichkeit festzustellen ist. Trotz der Staubeinwirkung spielt also in dieser Berufsgruppe die Lungentuberkulose eine relativ unerhebliche Rolle, wobei allerdings nicht übersehen werden darf, daß gerade bei den Bergarbeitern die Berufsauslese durch die ärztliche Untersuchung bei der Einstellung und andererseits durch die Selbstaulesung (schwere Arbeit) von großer Wichtigkeit für die relativ niedrige Tuberkulosesterblichkeit sind. In diesem Zusammenhang soll nicht näher auf die Bedeutung des Staubes überhaupt für die Tuberkulose eingegangen werden; hierüber liegen gerade aus den letzten Jahren zahlreiche Spezialuntersuchungen vor, auf die verwiesen sei.

„Die Schwierigkeiten, ein zutreffendes Bild von der Lebensgefährdung der einzelnen Berufe zu bekommen, sind durch die *natürliche Selbstaulesung* schon so groß, daß es kaum je möglich ist, diese Fehler einer jeden Sterblichkeitsstatistik nach dem Beruf zu vermeiden“ (G. WOLFF, 2, S. 140).

Schwächliche Personen werden immer bestimmte Berufe bevorzugen, Berufe, wie die eines Schneiders, Schusters, Büroangestellten usw., die keine große Körperkraft benötigen. Die Sterbeziffern solcher Berufe werden naturgemäß durch eine derartige negative Auslese in dem Sinne beeinflußt, daß hier die Tuberkuloseziffern höher sein werden als in solchen Berufen, die von vornherein nur kräftigen Menschen zugänglich sind. So erklären sich auch die ungünstigen Ziffern bei ungelerten Arbeitern, in welcher Berufsgruppe sich schließlich alle solche Personen zusammenfinden, die in anderen Berufsgruppen nicht mehr unterkommen. Somit sind die Fehlerquellen bei derartigen Untersuchungen recht beträchtlich. Die amtlichen Untersuchungen, die seit längerem in England über den Einfluß des Berufes auf die Sterblichkeit durchgeführt werden, verwenden darum ausschließlich Standardsterbeziffern unter Benutzung der

gesamten Erwerbstätigen als Standardbevölkerung. Die englische und auch die holländische Statistik der Berufssterblichkeit haben auch die Todesursachen ausgenommen und gleichfalls hierfür Standardziffern berechnet. Die Standardsterbeziffer sämtlicher berufstätiger Männer von 18—64 Jahren betrug nach G. WOLFF in Holland 7,60 auf 1000 Lebende, nur in der Landwirtschaft 7,22 und nur in Gewerbe und Industrie 7,83. In England waren die entsprechenden Ziffern für alle Männer im Alter von 25—65 Jahren 11,13, für die Erwerbstätigen in Landwirtschaft, Gärtnerei und Fischerei 6,69, für die im Bergbau beschäftigten Männer 10,44 und für alle übrigen Arbeiter in Gewerbe und Industrie 12,00. Die Mehrsterblichkeit Erwerbstätiger in Gewerbe und Industrie ist wesentlich bedingt durch deren höhere Sterblichkeit an Lungentuberkulose. Die Standardsterbeziffer an Lungentuberkulose war nach G. WOLFF in Holland bei den Erwerbstätigen in der Landwirtschaft 1,52, in Gewerbe und Industrie 1,95. Eine gleiche Erscheinung finden wir auch in England, in Sachsen u. a. Somit zeigt die Landbevölkerung innerhalb der Industriestaaten günstigere Sterblichkeitsverhältnisse, besonders auf dem Gebiete der Tuberkulose, als die städtische und industrielle Berufsbevölkerung.

Eine weitere Differenzierung über die Tuberkulosesterblichkeit wäre nach *Wohlstand und Einkommen* sehr erwünscht. In zahlreichen Einzeluntersuchungen ist eine derartige Differenzierung versucht worden. Mittels der Todesursachenstatistik wird man hier aber nicht weiter kommen, da die erforderlichen Unterlagen bisher fehlen. Also auch hier besondere Schwierigkeiten. Besonders hervorzuheben ist, daß die soziale und die wirtschaftliche Lage bei der Entstehung der Tuberkulose eine größere Rolle spielen kann als die Beschäftigung. Es kann auch sehr leicht vorkommen, daß ein Handwerker, der in der Statistik als „selbständig“ bezeichnet wird, in schlechteren sozialen Verhältnissen lebt als ein Fabrikarbeiter. Andererseits kann ein Fabrikarbeiter unter Umständen mehr verdienen als ein Angestellter. Innerhalb jedes Berufes muß daher die soziale Stellung berücksichtigt werden. In der englischen Statistik wird die Sterblichkeit nach Gesellschaftsklassen dargestellt, von denen fünf unterschieden werden:

Gesellschaftsklasse	I obere und mittlere Klassen,
„	II Zwischenklasse,
„	III Gelernte Arbeiter,
„	IV Zwischenklasse,
„	V Ungelernte Arbeiter.

In der folgenden Tabelle 25 geben wir nach M. KANTOROWICZ die vergleichenden Sterblichkeitsziffern an Tuberkulose der Atmungsorgane unter diesen fünf Klassen, bei den beschäftigten und den im Ruhestand befindlichen, den beschäftigungslosen und bei allen Männern:

Tabelle 25.

	Gesellschaftsklassen					Beschäftigte und im Ruhestand Befindliche	Beschäftigungslose	Alle Männer
	I	II	III	IV	V			
Alle Ursachen	812	942	951	1007	1258	1000	1213	1013
Tuberkulose der Atmungsorgane. . . .	800	1380	1598	1642	2290	1635	2113	1684

Setzt man die Sterblichkeit an allen Ursachen und in jeder Klasse gleich 1000, so bekommen wir folgende Zahlen:

	Gesellschaftsklassen					Beschäftigte und im Ruhestand Befindliche	Beschäftigungslose	Alle Männer
	I	II	III	IV	V			
Alle Ursachen	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Tuberkulose der Atmungsorgane. . . .	99	146	168	163	182	164	174	166

Setzt man schließlich die Sterblichkeit an Tuberkulose der Atmungsorgane aller Beschäftigten gleich 100, dann starben in den Jahren 1921—1923 an der Tuberkulose nach Gesellschafts- und Altersklassen:

Diese Tabelle zeigt, daß die Altersklassen zwischen 35 und 55 Jahren am stärksten bedroht sind, sie zeigt aber vor allem, daß die Beschäftigungslosen — und zum großen Teil wenigstens früher körperlich Schwachen — bereits im jugendlichen Alter die größte Tuberkulosesterblichkeit aufweisen, um später eine relativ niedrige Ziffer zu haben. Andere Klassen zeigen hingegen die

Alter	Gesellschaftsklassen					Beschäftigungslose
	I	II	III	IV	V	
16—20 Jahre .	41	90	103	86	129	358
20—25 „ .	37	89	103	99	116	227
25—35 „ .	43	99	97	99	121	192
35—45 „ .	54	86	94	103	149	117
45—55 „ .	52	75	96	101	154	87
55—65 „ .	55	69	103	98	152	32
65—70 „ .	65	80	105	84	142	21
70 Jahre u. älter	92	75	94	92	192	7

höchste Tuberkulosesterblichkeit im mittleren Lebensalter. Alle diese Tabellen zeigen aber die relativ niedrige Tuberkulosesterblichkeit in den höheren Klassen und die zunehmende Sterblichkeit in den sozial niedrigen Klassen. Sie zeigen damit, „daß der Gang der Tuberkulosesterblichkeit stark von der wirtschaftlichen und sozialen Lage abhängt“ (M. KANTOROWICZ, S. 198).

Tabelle 26. Sterblichkeit an Tuberkulose aller Art in Baden nach Berufsklassen für selbst im Beruf Tätige und Angehörige zusammen (ohne die Personen ohne Beruf und Berufsangabe).

In wichtigen Studien über die Verteilung der Tuberkulosesterbefälle auf die verschiedenen Berufsklassen der Selbständigen im Berufe, der leitenden Berufe, der Angestellten und mittleren Beamten und der Arbeiter und arbeiterähnlichen Berufe im Lande Baden ist GEISSLER zu dem überraschenden Ergebnis gekommen, daß die früher allgemein

	Berufsklasse a (Selbständige)	Berufsklasse b (Angestellte)	Berufsklasse c (Arbeiter)
1924	9,6	9,9	15,6
1925	11,9	8,7	10,9
1926	10,4	7,0	10,2
1927	9,6	6,9	9,5
1930	8,5	7,0	7,7
Unterschied 1924/30 . .	1,1	2,9	7,9

angenommene Tuberkuloseübersterblichkeit der Arbeiter zwar im Jahre 1924 noch vorhanden, in den folgenden Jahren 1925—1927 aber verschwunden war. Wir werden auf diese Arbeiten von GEISSLER in dem Abschnitt XI.

S. 149 noch zurückkommen müssen. Auf einige Einzelheiten muß aber schon hier eingegangen werden. So geht aus der vorstehenden Tabelle 26 nach GEISSLER (2) hervor, daß die Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit bei der Arbeiterklasse mit 50% im Zeitraum 1924—1930 im Vergleich zu einer Abnahme von 11% bei den Selbständigen so beträchtlich ist, daß hieran nicht vorbeigegangen werden kann. Über die statistische Richtigkeit dieser Studien ist viel geschrieben worden, ich verweise auf die Kritik unter dem Thema „Einkommen und Tuberkulose“ von G. WOLFF, K. FREUDENBERG sowie O. GEISSLER, ferner auf die Arbeiten von VOLLMANN, GROTHJAHN, GOTTSTEIN, ECKERT, KONITZER, FLATZEK u. a. Folgen wir aber selbst demjenigen, der bisher als Einziger die GEISSLERSchen Untersuchungen ablehnt, nämlich G. WOLFF (3), dann ist doch die eine Feststellung dieses Autors überaus wichtig: „Zweifellos ist an der GEISSLERSchen Arbeit richtig, daß die Tuberkulosesterblichkeit der Arbeiter in den letzten Jahren stärker zurückgegangen ist als diejenige der anderen sozialen Schichten, die schon immer relativ niedrig war. Zweifellos verdanken die Arbeiter diesen Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit mit dem Aufbau unserer sozialen Fürsorgeeinrichtungen. Zweifellos auch stehen diese Fürsorgeeinrichtungen dem nicht sozial versicherten Mittelstand nicht im gleichen Maße zur Verfügung. Insofern ist GEISSLER zuzustimmen“. Weiter lehnt dann allerdings G. WOLFF die Gründe von GEISSLER ab, indem er selbst sich zu der Ansicht bekennt, daß die Tuberkulosesterblichkeit der Arbeiterschicht deshalb so stark gesunken sei, weil es die Arbeiterklasse in neuerer Zeit gelernt habe, „die schlechten Sitten der sozial höherstehenden Schichten in der Verhütung der Kinderaufzucht nachzuahmen. Dadurch insbesondere haben die Arbeiter ihre wirtschaftliche Lage gebessert“. Wir vermögen dieser Einstellung von G. WOLFF nicht in vollem Umfange beizutreten, daß also der Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit in erster Linie auf den Rückgang der Geburtenziffern zurückzuführen sei. Haften auch den Berechnungen von GEISSLER infolge unvermeidbarer Unvollkommenheiten derartiger Untersuchungen gewisse Mängel an und geben sie auch sicherlich kein einwandfreies Bild von den Beziehungen zwischen Einkommen und Tuberkulosesterblichkeit, so zeigen sie doch ebenso sicher, daß der sozialen Komponente der Tuberkulosesterblichkeit *heute* nicht mehr jene *beherrschende* Bedeutung zuzusprechen ist, wie es früher der Fall war. Wir müssen mit der Tatsache „einer weitgehenden Nivelierung der Tuberkulosesterblichkeit in den verschiedenen Einkommensklassen“ (K. FREUDENBERG) als feststehend rechnen. Über die Ursachen zu sprechen, werden wir in einem anderen Abschnitt Gelegenheit finden, in dem der Aufgabenkreis, die Bedeutung und die Erfolge der Tuberkulosefürsorgearbeit behandelt werden (vgl. S. 90 f.). Immerhin scheint es erforderlich, an dieser Stelle die Aufmerksamkeit auf die neuerliche Entwicklung der Tuberkulosesterblichkeitskurve zu lenken, wie sie durch die *Arbeitslosigkeit der letzten Jahre* beeinflusst wird. Schon vielfach ist die Meinung vertreten worden, daß die Arbeitslosigkeit einen günstigen Einfluß auf die Krankheiten, insbesondere die Tuberkulose der Arbeiter, habe. Naturgemäß haben diese Mitteilungen in bestimmten Kreisen einen lebhaften Widerspruch hervorgerufen. Und man sollte ja auch glauben, daß die Arbeitslosigkeit mit ihren vielen Folgeerscheinungen eher eine Zunahme als eine Abnahme der Tuberkulose zur Folge hätte. L. ASCHER hat gezeigt, daß bei den männlichen Arbeitslosen eine starke Senkung der Krankheitsfälle und -tage festzustellen ist. Diese Senkung läßt

sich nach seinen Feststellungen nicht nur durch das Unterlassen nicht gewinnbringender Krankenmeldungen erklären, da sie sich auch bei der Tuberkulose äußert. ASCHER wagt sogar den Schluß, „daß die *Arbeitslosigkeit die tuberkulöse Erkrankung fast zum Schwinden bringt*“. Die Begründung liegt seines Erachtens in den Familien der Erwerbslosen und besonders in der größeren Belastung der Frau durch die häusliche Arbeit usw. Seit WEINBERG u. a. wissen wir, daß die Ehefrauen Tuberkulöser in den minderbemittelten Kreisen eine höhere Sterblichkeit an Tuberkulose aufweisen, als die Ehemänner tuberkulöser Frauen (vgl. S. 115). Zweifelsohne ist bei den Frauen die Entlastung von gewerblicher Arbeit nicht so groß wie bei den Männern, weil die häusliche Arbeit in höherem Maße belastend wirkt als unter den gleichen Verhältnissen bei den männlichen Berufsgenossen. Es sei nach ASCHER noch die folgende kleine Zusammenstellung gegeben, die er aus dem Jahresbericht der Leipziger Allgemeinen Ortskrankenkasse vom Jahre 1930 bringt:

	Auf 1000 Versicherte kommen		Tage pro Fall
	Krankheitsfälle	Krankheitstage	
		Männliche	
Versicherungspflichtige	499 = 100	18 830	32,9
Arbeitslose	123 = 24,6	5 166	41,3
		Weibliche	
Versicherungspflichtige	412 = 100	14 276	34,6
Arbeitslose	255 = 49,5	10 273	41,3

In Übereinstimmung mit dem Material von ASCHER in Frankfurt ließ sich damit auch in Leipzig fast die gleiche Zahl der männlichen und auch die gleiche Steigerung der Falldauer nachweisen. Mit dem oben Gesagten ist aber vor allem die erheblich geringere Senkung der Fälle bei den Frauen bemerkenswert, nämlich statt auf 24,6 bei den Männern nur auf 49,5% bei gleicher Verlängerung der Falldauer mit 41,3 für beide Geschlechter.

Eine Erklärung der „günstigen“ Wirkung der Arbeitslosigkeit läßt sich in erster Linie in der Tatsache *einer relativen Ruhigstellung der Lungen* wie beim Pneumothorax oder bei der Liegekur finden. Diese günstige Beeinflussung darf naturgemäß nicht durch eine weitergehende Verringerung der Zufuhr von Nahrungsmitteln aufgehoben werden. Von vielen Seiten wird sicherlich bereits in dieser Zeit intensiv über die gesundheitlichen Einflüsse der Arbeitslosigkeit auf weite Kreise unserer Bevölkerung gearbeitet. Eine baldige Klärung dieses wichtigen Fragenkomplexes wäre überaus erwünscht. Allerdings sind die Schwierigkeiten der statistischen Aufarbeitung besonders groß.

Die Mortalität und die Morbidität der Tuberkulose sollten wegen des Fehlens einer parallelen Kurve gerade bei der Beurteilung der ursächlich in Betracht kommenden sozialen und wirtschaftlichen Faktoren getrennt betrachtet werden. Gerade in der heutigen Zeit ist ein solches Vorgehen zwingende Notwendigkeit, in einer Zeit, in der innerhalb weniger Jahre derart auffallende Schwankungen in der Tuberkulosemorbidität und -mortalität zu erkennen sind. Dies gilt zugleich für den jetzigen Zeitraum klinischer Tuberkulosebetrachtung, die in klinisch-wissenschaftlicher Hinsicht durch die Lehre vom Frühinfiltrat, also von einer mehr akuten Schwindsuchtsform, durch die chirurgische Behandlung der Lungentuberkulose beherrscht wird, womit durch die hieraus möglicherweise

resultierende stärkere Diskrepanz zwischen Morbidität und Mortalität der veränderte Altersaufbau die Tuberkulosesterbeziffern in der Nachkriegszeit noch weiter beeinflußt wird [ZADEK (1)]. In diesem Zusammenhang ist der Versuch von J. ZADEK (1) interessant, der bestrebt war, in einem bestimmten Stadtbezirk von rund 300 000 Einwohnern bei sämtlichen der Tuberkulosefürsorgestelle auch hinsichtlich der Qualität und Intensität der Erkrankung genau bekannten tuberkulösen Kranken und bei den innerhalb eines bestimmten Zeitraumes an Tuberkulose gestorbenen einen möglichst genauen Einblick in ihre wirtschaftliche Lage zu gewinnen. Der Untersuchung liegen 2207 ansteckungsfähige Tuberkulöse, und zwar 1095 aktiv-offene und 1112 aktive zugrunde. Die Resultate ZADEKs, denen zahlreiche Tabellen beigegeben sind, lassen deutlich eine Abhängigkeit des Verlaufes der Tuberkulose vom sozialen und wirtschaftlichen Milieu erkennen. Die an Tuberkulose Verstorbenen waren bis zum Tode nicht nur nach ihren Unterhaltsstufen, sondern auch nach ihren Mietausgaben wirtschaftlich erheblich schlechter gestellt, als die übrigen ansteckungsfähigen Phthisiker. In jedem der von ZADEK untersuchten Fälle, bei denen Tuberkulosedesfälle in dem Erhebungszeitraum festgestellt wurden, waren die an Tuberkulose Verstorbenen bis zu ihrem Tode in jedem untersuchten wirtschaftlichen Faktor gegenüber den übrigen Phthisikern entschieden benachteiligt: sie befanden sich in der niedrigeren Unterhaltsstufe, hatten eine etwas höhere durchschnittliche Familienkopffzahl, mußten vom Einkommen einen größeren Anteil zur Miete aufwenden und sie mußten schließlich ihre niedrigeren Einkünfte mit mehr erwerbsunfähigen Kindern teilen. Die rentenempfangenden Phthisiker sind wirtschaftlich noch schlechter gestellt als die verstorbenen Tuberkulösen. Es ergibt sich aus den Feststellungen ZADEKs, „daß es weder der sozialen Gesetzgebung noch den lebhaften Bemühungen der Tuberkulosefürsorgestellen, des Wohlfahrtsamtes und der übrigen Fürsorgeämter gelungen ist, die arbeitsunfähigen und besonders die rentenempfangenden Tuberkulösen, auch soweit sie oder ihre Familienmitglieder arbeiten, wirtschaftlich auf dasselbe, wie wir gesehen haben, wirklich nicht hohe Niveau zu bringen wie diejenigen, die nur von der Arbeit leben“ (ZADEK, I, S. 298, vom Verfasser gesperrt).

Trotz mannigfacher Fehlerquellen derartiger Statistiken ist der Wert einer solchen Untersuchung nicht zu bestreiten und wir stimmen mit ZADEK überein, daß die vergleichende wirtschaftliche Analyse derselben Tuberkulösen, getrennt nach nosologischen und soziologischen Prinzipien, übereinstimmend eine wirtschaftliche Verelendung der Schwerkranken und arbeitsunfähigen, rentenempfangenden Phthisiker zeigt. Somit ist auch der Nachweis der Abhängigkeit des Verlaufes der Tuberkulose vom sozialen Milieu als gelungen anzusehen (ZADEK).

Wenn die Tuberkulose durch drei Faktoren beherrscht wird: durch den infektiösen, konstitutionellen und durch den sozialen Faktor, dann sind im allgemeinen an der *Entstehung* der Tuberkulose hauptsächlich die ersten beiden Faktoren ursächlich beteiligt. Der soziale Faktor beeinflußt aber entscheidend den *Verlauf* der Tuberkulose. Während die Tuberkulose als infektiöse Erkrankung in allen Kulturländern richtig erkannt und der Bekämpfung des Tuberkulosebacillus hinreichend Rechnung getragen wird und auch der konstitutionelle Faktor heute die ihm gebührende Beachtung findet, ist dem sozialen Faktor

noch nicht der ihm gebührende Platz eingeräumt. Nach allem Gesagtem ist nicht zu bestreiten, daß der sozialen Struktur eine außerordentlich große Bedeutung für die Tuberkulose als Massenerkrankung zuzuschreiben ist (vgl. S. 146f.).

Die Zusammenhänge zwischen der Tuberkulose und der sozialen Lage erweisen sich aber als überaus kompliziert. Die Untersuchungen ZADEKs sind in gutem Zusammenhang zu bringen mit den Studien GEISSLERS.

Nach GEISSLER (1) ist die „sog. soziale Komponente der Tuberkulosesterblichkeit nicht eine einheitlich wirkende Kraft . . . , sondern, im Sinne der Mechanik gesprochen, die Resultante aus einer Reihe von Kräften, von denen einzelne durch entgegengerichtete Kräfte entsprechender Größe ausgeglichen werden können, während die übrigbleibenden Kräfte eine neue Resultante anderer Richtung und anderer Größe ergeben. Durch weitgehenden Ausbau des Heilverfahrens für die versicherte Bevölkerung seitens der Träger der Sozialversicherung und für die minder- und mindestbemittelten Volksschichten, soweit sie nicht genügend versichert sind, durch die öffentliche Gesundheitsfürsorge gleichen wir den in der finanziellen Leistungsfähigkeit bestehenden Nachteil der schlechteren sozialen Lage dieser Bevölkerungsgruppe aus. Gleichzeitig lassen wir aber die übrigen Einwirkungen der sozialen Verhältnisse, insbesondere die auf die Unversicherten, im Berufe Selbständigen oder in leitendem Berufe stehenden einwirkenden Faktoren, unbeeinflusst. Bei diesen Berufsgruppen wirken sich die sozialen Verhältnisse nicht in dem Unvermögen, eine Heilkur zu bezahlen, aus, sondern z. B. beim selbständigen Landwirt vielfach in Gleichgültigkeit gegen die ersten Krankheitserscheinungen . . . , beim selbständigen Handwerksmeister dulden geschäftliche Interessen oftmals keine Abwesenheit des Betriebsleiters, ebenso bei leitenden Persönlichkeiten in Handel und Industrie“.

3. Tuberkulose und Wohnung.

Auch heute noch wird immer wieder auf den engen Zusammenhang zwischen Tuberkulose und Wohnung hingewiesen und überaus häufig findet man noch die Bezeichnung der Tuberkulose als Wohnungskrankheit. Es muß deshalb kurz im Rahmen dieser Arbeit auf die Zusammenhänge zwischen Tuberkulose und Wohnung hingewiesen werden, da es ja möglich sein könnte, daß die Verhältnisse auf dem Wohnungsmarkt in den letzten Jahrzehnten einen sehr wesentlichen Einfluß auf den Rückgang der Tuberkulose hätten ausüben können. Es ist naturgemäß nicht zu bestreiten, daß Beziehungen zwischen der Tuberkulose und der Wohnung bestehen. Die Schädlichkeiten, die durch eine größere Wohndichte, durch eine größere Siedlungsdichte und durch hygienisch nicht einwandfreie Wohnungen bedingt werden, sind seit langem in ihrer Bedeutung für die Verbreitung der Tuberkulose unbestritten (vgl. auch S. 66, 69, 131). Eine große Reihe von Untersuchungen liegen über die Wohnverhältnisse bei Tuberkulösen vor. Im allgemeinen muß man aber heute sagen, daß der Einfluß der Wohnung auf die Tuberkuloseausbreitung stark überschätzt wurde. In den zahlreichen Arbeiten, in denen die hohe Tuberkulosesterblichkeit bei schlechten Wohnungsverhältnissen dargestellt wird, vermißt man meistens schärfere wissenschaftliche Kritik. Mit FLÜGGE kann man auch heute noch sagen: „Es wäre gut, wenn endlich derartige kritiklose, oft irreführende Zusammenstellungen aus der Literatur verschwänden“. Das Problem ist viel komplizierter.

„Die Wohnungsverhältnisse sind . . . auf das allerengste verknüpft mit den Wohlhabensverhältnissen, und denselben Parallelismus oder Antagonismus wie zwischen Wohnungsverhältnissen und Tuberkulosesterblichkeit finden wir auch zwischen Tuberkulosesterblichkeit und irgendeinem andern eng mit dem Wohlhabensgrad zusammenhängenden Momente: z. B. mit der Zahl der Dienstboten“ (L. TELEKY).

Immer ist der tuberkulöse Mensch Ausgangspunkt der Tuberkulose und erst ist es auch bei besseren Wohnverhältnissen, wenn nicht auf die genügende Reinlichkeit geachtet wird. Man kann heute nicht mehr die Tuberkulose als eine „Wohnungs Krankheit“ bezeichnen — eine derartige Bezeichnung hat niemals wissenschaftlichen, höchsten agitatorischen Wert, sie muß zu Irrtümern und Mißverständnissen Veranlassung geben. Man weise demgegenüber nur immer wieder auf die überragende Wichtigkeit der *Pflege der Wohnung* hin! Es ist vielmehr der überragende Einfluß der häuslichen hygienischen Verhältnisse — der hygienischen Situation im weitesten Sinne des Wortes — und weniger der der Wohnung allein (vgl. S. 69). Übrigens spricht für die Tatsache, daß der Einfluß der Wohnung auf die Tuberkuloseausbreitung stark überschätzt wird, vor allem der Umstand, daß — trotz der bei uns bis vor kurzem und auch derzeit wieder während der Deflationsperiode herrschenden großen Wohnungsnot — in den Nachkriegsjahren die Tuberkulosesterblichkeit trotzdem weiter gesunken ist. Der schädliche Einfluß der Wohn- und Siedlungsdichte auf die Verbreitung der Tuberkulose in der Masse der Bevölkerung muß darum durch eine Reihe anderer Faktoren „überkompensiert“ werden [G. WOLFF (1)].

Auf jeden Fall sind die Zusammenhänge zwischen Tuberkulose und Wohnung zu kompliziert, als daß sie einwandfrei statistisch erfaßt werden könnten. Es ist bereits oben ausdrücklich betont worden, daß der Ausspruch, die Tuberkulose sei eine Wohnungs Krankheit, ein oft gebrauchtes Schlagwort ist. Hätte dieses Schlagwort Geltung, dann hätte die Tuberkulosesterblichkeit nach dem Kriege noch erheblich zunehmen müssen, da eine ausgesprochene Wohnungsnot erst in den Nachkriegsjahren begonnen hat. Schon R. KOCH hielt die Beschaffung von geeigneten Wohnungen für Tuberkulose für ein dringendes Erfordernis und auch heute noch erblicken moderne Fürsorgebestrebungen eine wichtige Aufgabe in der Beschaffung geeigneter Wohnungen für Tuberkulosekranke. Diese Wohnungen müssen hygienischen Mindestforderungen entsprechen, um einerseits die Widerstandskraft der Bewohner nicht zu schädigen und um andererseits die Ansteckung von gesunden Wohnungsinsassen durch ansteckungsfähige Mitbewohner auszuschalten (vgl. S. 131). Dank dieser Bemühungen ist es sicher gelungen, eine ganze Menge von Neuinfektionen auszuschalten und durch eine derartige Wohnungsfürsorge die Tuberkulosemortalität herabzudrücken [ICKERT (1)]. Da die Wohndichte naturgemäß von Bedeutung für die Weiterverbreitung der Tuberkulose ist, halte ich den Hinweis auf Ausführungen von FREUDENBERG (1) für wünschenswert, wonach es der Wohnungszwangswirtschaft zu danken ist, daß trotz des großen Wohnungsmangels nach dem Kriege die Zahl der überbevölkerten Wohnungen in Deutschland abgenommen hat (Wohnungszählung von 1925). Wir stimmen mit ICKERT (1) darin überein, daß es durch die zwangsweise Niedrighaltung der Wohnungsmieten verhindert wurde, daß die Nahrungsquote des Einkommens der minderbemittelten Bevölkerung durch hohe Mieten bedenklich geschmälert wurde. Damit stellt sich auch von diesem Gesichtspunkt aus die Wohnungspolitik der Nachkriegszeit als eine massenfürsorgerische Maßnahme im Sinne der Tuberkulosebekämpfung dar [ICKERT (1 u. 3)].

4. Tuberkulose und Familie.

In den Ausführungen der Abschnitte V, 1—3 haben wir die Bedeutung des Einflusses des Milieus auf die Häufigkeit und auf den Verlauf der Tuberkulose bereits vielfach gestreift und haben gesehen, daß der Einfluß des Milieus jedenfalls recht komplex ist. Schon vor vielen Jahren hat BRAEUNING gezeigt, daß der Erfolg der Tuberkulosefürsorge in vieler Hinsicht davon abhängig ist, ob die betreffende Familie den Weisungen der Fürsorgestelle folgt oder nicht. BRAEUNING spricht in diesem Zusammenhang von verständigen und von unverständigen Familien. So konnte er feststellen, daß bei einer Beobachtung neugeborener Kinder in Familien mit Offentuberkulösen über 2 Jahre in „verständigen Familien“ nur etwa 50%, in „unverständigen Familien“ hingegen 80% dieser Kinder 2 Jahre nach der Geburt eine positive Pirquetreaktion aufwiesen. Folgen wir in diesem Zusammenhang den Darlegungen COERPERS, dann kann man hinsichtlich der Gliederung der Gebahrung der Familie, die für den Verlauf der Tuberkulose sehr wichtig ist, 3 Gruppen von Familien unterscheiden: die *geschlossenen* Familien (hier tritt jedes Familienmitglied voll und ganz für das andere ein und hier ist die Durchführung von Fürsorgemaßnahmen leicht), die *zusammengehaltenen* Familien (bei denen nur einzelne Mitglieder die Familie zusammenhalten) und die *aufgelöste* Familie, die in gewisser Hinsicht mit den „unverständigen“ Familien BRAEUNINGs übereinstimmt. Mit COERPER sind nun im einzelnen für diese Gebahrungsdiagnosen der Familien die Wirtschaftlichkeit, die Regsamkeit und die Wohnungspflege zu berücksichtigen. In jedem einzelnen Falle erscheint es heute notwendig, eine *soziale Diagnose* zu stellen, um gegebenenfalls *aus dieser sozialen Diagnose heraus eine soziale Therapie zur Durchführung zu bringen*.

In besonders exakten statistischen Untersuchungen hat WEINBERG den *Einfluß der Familie auf die Tuberkulosesterblichkeit der Kinder* in Stuttgart untersucht. Für die einzelnen Altersklassen wurden die Sterbewahrscheinlichkeiten mit den in den einzelnen Altersklassen verbrachten Lebensjahren multipliziert und derart die erwartungsgemäßen Todesfälle an Tuberkulose berechnet. Die Summation, für jedes Geschlecht getrennt, ergab dann die Möglichkeit eines Vergleichs zwischen zu erwartenden Todesfällen an Tuberkulose und der Zahl der tatsächlich an Tuberkulose verstorbenen. In großen Zügen ergab sich zunächst das folgende Bild:

1. Es starben Ehemänner von tuberkulösen Frauen:

Erfahrung zu Erwartung wie	175 : 100,
es starben Ehefrauen von tuberkulösen Männern:	
Erfahrung zu Erwartung wie	253 : 100,
Durchschnitt für beide Geschlechter.	206 : 100,
2. In den ersten Jahren nach dem Tode des einen starben:

Witwer	204%,	später 150%,
Witwen	281,,	„ 223,,
Durchschnitt	278,,	„ 180,,
3. Summarische Untersuchung über die soziale Schichtung:

Klasse I (wohlhabend)	69%	der erwarteten Todesfälle,
„ II (mittel)	184,,	„ „ „ „
„ III (ungünstig)	235,,	„ „ „ „

Genau wie bei den Erwachsenen zeigt sich nun bei den *Kindern tuberkulöser Eltern* eine vermehrte, die Erwartung ums doppelte übertreffende Tuberkulose-

sterblichkeit der einzelnen Jahresklassen: Nach WEINBERG starben in Stuttgart in den Jahren 1873—1902 von den Kindern tuberkulöser Eltern selbst an Tuberkulose bis zum Alter von 20 Jahren in der Beobachtungszeit von

mehr	als 5 Jahre	vor dem Tode	der tuberkulösen Eltern	178	:	147,05	=	121
weniger	„ 5	„ „ „ „	„ „ „ „	„	„	241	:	90,34 = 267
„	„ 5	„ nach	„ „ „ „	„	„	169	:	50,78 = 333
mehr	„ 5	„ „ „ „	„ „ „ „	„	„	85	:	37,89 = 227.

Bei diesen Untersuchungen erwies sich die Tuberkulose der Mutter auf Grund der vermehrten Exposition von wesentlich größerem Einfluß in allen Jahrgängen

Tabelle 27. Einfluß der Tuberkulose auf die Gesamtsterblichkeit (nach WEINBERG). Es starben in Prozenten der Geborenen:

Bei Geburt der Kinder	Wenn der Vater tuberkulös bis zum Ende des				Wenn die Mutter tuberkulös bis zum Ende des			
	1.		6.		1.		6.	
	Lebensjahres				Lebensjahres			
	1873 bis 1889	1873 bis 1902	1873 bis 1889	1874 bis 1902	1873 bis 1889	1873 bis 1902	1873 bis 1889	1873 bis 1902
0— ³ / ₄ Jahr nach dem Tode tuberkulöser Eltern	38,2	36,5	48,4	49,7	—	—	—	—
0—1 „ vor	54,0	53,6	73,6	63,8	65,8	67,6	73,9	73,9
1—2 Jahre „	39,6	37,3	64,4	52,0	43,2	44,6	58,6	59,8
2—3 „ „	37,2	34,4	49,6	46,7	34,2	36,3	53,1	52,6
3—4 „ „	40,5	35,0	52,0	46,5	31,1	35,1	46,4	46,5
4—5 „ „	32,6	31,1	42,2	40,1	32,2	30,9	41,9	39,6
0—5 „ „	40,0	37,5	52,2	49,1	42,4	43,1	55,5	54,6
5—10 „ „	33,8	34,5	43,2	44,8	31,3	30,9	41,3	41,4
10—15 „ „	29,9	29,4	38,9	39,3	28,5	28,2	38,7	38,9
15—20 „ „	30,7	32,2	39,1	41,7	32,4	31,0	40,7	38,3
über 20 „ „	27,5	29,6	36,7	38,7	26,9	29,1	36,8	38,6

als die Tuberkulose des Vaters. Auf Grund der Tabelle 27 sehen wir des weiteren nach WEINBERG, daß die Sterblichkeit der Kinder tuberkulöser Eltern um so

Tabelle 28. Tuberkulosesterblichkeit (nach WEINBERG). Nach dem Alter verteilt, ergibt sich folgendes Bild.

Alter	Mehr als 5 Jahre vor dem Tode der tuberkulösen Eltern	Weniger als 5 Jahre vor dem Tode der tuberkulösen Eltern	Weniger als 5 Jahre nach dem Tode der tuberkulösen Eltern	Mehr als 5 Jahre nach dem Tode der tuberkulösen Eltern
	% der Erwartung	% der Erwartung	% der Erwartung	% der Erwartung
1. Lebensjahr . .	96	412	692	—
2.—5. Lebensjahr	126	270	393	—
6.—10. „	75	173	218	49
11.—15. „	110	210	239	135
16.—20. „	309	176	398	283

größer ist, je näher der Zeitpunkt der Geburt des Kindes dem Tode des Vaters oder insbesondere der Mutter folgt bzw. vorangeht. Auch nach dem Alter verteilt, zeigt die Tuberkulosesterblichkeit der Kinder ebenfalls eine große Abhängigkeit von der Zeitspanne, während welcher die Kinder der Infektion ausgesetzt waren. Dies gilt nun nicht nur, wie es schon aus der Tabelle 28 hervorgeht, in dem Sinne, daß die Tuberkulose allein vermehrt zur Todesursache der Kinder wird. Auch alle übrigen Todesfälle aus anderen Ursachen übertrafen die Erwartung der einzelnen Alters-

klassen. Dies zeigt sich in Tabelle 29, die die Sterblichkeit der Kinder tuberkulöser Eltern im Vergleich mit der Sterblichkeit der Kinder gesunder Eltern zeigt.

klassen um ein vielfaches, und zwar in desto höherem Maße, um so näher sie dem Zeitpunkt des Todes der tuberkulösen Eltern waren (vgl. Tabelle 29). Über das spätere Schicksal der Kinder von tuberkulösen Eltern bis zum Ende des 20. Lebensjahres berichtet uns nach WEINBERG die Tabelle 30. Auch in dieser Tabelle zeigt sich immer wieder, daß, um so näher der Zeitpunkt der Geburt der Kinder dem Tode

des einen Elters folgt oder vorangeht, desto größer die Sterblichkeit der Säuglinge ist. Die Sterblichkeit der Säuglinge ist nach zahlreichen Untersuchungen maximal hoch, wenn sie kurz vor dem Tode der Mutter geboren werden. Durch alle diese Untersuchungen wird die Gefährlichkeit des Zusammenlebens der Kinder mit ihren tuberkulösen Eltern, besonders in einem dem

Tabelle 29. Es starben an anderen Ursachen.

Alter	In der Zeit			
	Mehr als	Weniger als	Weniger als	Mehr als
	5 Jahre vor 5 Jahre nach dem Tode der tuberkulösen Eltern			
	% der Er- wartung	% der Er- wartung	% der Er- wartung	% der Er- wartung
1. Lebensjahr . .	115	140	291	—
2.—5. Lebensjahr	112	120	107	—
6.—10. „	109	87	78	57
11.—15. „	103	77	116	60
16.—20. „	201	165	200	114

Todesfall naheliegenden Zeitintervall, demonstriert und die *Bedeutung der intrafamiliären Infektion* wird hierdurch genügend beleuchtet (A. HOTTINGER).

Es ließe sich in diesem Zusammenhang ein großes kasuistisches Material zusammentragen, daß die Sterblichkeit von Kindern und Erwachsenen in offentuberkulösem Milieu und besonders auch die Bedeutung der hygienischen Situation einer derartigen Familie dar- tut. Von diesen Unter- suchungen möge eine Reihe besonders eindrucksvoller

Tabelle 30. Späteres Schicksal der Kinder von tuberkulösen Eltern (nach WEINBERG). Bis zum Ende des 20. Lebensjahres starben:

Bei der Geburt der Kinder		Bei Tuberkulose des Vaters	Bei Tuberkulose des Mutter
0— ³ / ₄ Jahr nach	dem Tode der tuberkulösen Eltern	52,36%	—
0—1 „ vor		65,59 „	75,09%
1—2 Jahre „		54,35 „	60,82 „
2—3 „ „		50,33 „	56,09 „
3—4 „ „		50,40 „	50,35 „
4—5 „ „		43,50 „	42,68 „
0—5 „ „		52,31 „	52,31 „
5—10 „ „		47,78 „	46,80 „
10—15 „ „		43,60 „	44,86 „
15—20 „ „		45,47 „	44,57 „
über 20 „ „	42,87 „	45,72 „	

Beispiele im folgenden gebracht werden: MALISEVSKAJA untersuchte 405 Familien mit offener Tuberkulose in durchweg für westeuropäische Begriffe schlechten Wohnverhältnissen. Nur 7% der Offentuberkulösen hatten ein eigenes Zimmer. Die Säuglingssterblichkeit betrug 26%. Von den im Alter bis zu 4 Jahren Verstorbenen ist jedes 7. Kind an Tuberkulose gestorben. Die Pirquetreaktion war bis zum 3. Monat auch bei erfolgter Ansteckung stets negativ, bis zum 1. Lebensjahr schon in 50%, im 2. Jahr bereits in 80% positiv. Eine aktive Lungentuberkulose fand sich bis zu 2 Jahren in 12%, von 2—4 Jahren in 7—8% und von 4—15 Jahren in 9,4% der Kinder aus tuberkulösen Familien. Die Tuberkulose scheint bei einer Erkrankung der Mutter schneller zu verlaufen, ebenso nach

Ansicht dieses Autors bei einer extrafamiliären Ansteckung, da in solchen Fällen „die Immunisierung durch geringe Mengen fortfällt“. Schließlich verdienen noch die folgenden Befunde SCHERMANs Erwähnung: Es wird über die Untersuchungsergebnisse von 103 Kindern in den ersten beiden Lebensjahren aus *offentuberkulösem Milieu* berichtet. 27 Kinder aus nur klinisch offenem Milieu sind frei von Infektion. Eine vorübergehend offene Infektionsquelle oder eine nicht nennenswerte Streuung von Bacillen ist also für eine Ansteckung nicht ausschlaggebend. Die Mortalität bei den aus bakteriologisch offenem Milieu stammenden 76 Kindern betrug 12,1%, die der Säuglinge allein 19,6%, also ein mehrfaches Überwiegen der Säuglingsmortalität gegenüber der Mortalität im 2. Lebensjahre. Die Durchseuchung der Kinder hängt ab von der Länge der Expositionsdauer im ansteckenden Milieu und von der Qualität der häuslichen hygienischen Verhältnisse. Bei den langexponierten sowie bei den in ungünstigen hygienischen Verhältnissen aufwachsenden Kindern findet sich der höchste Prozentsatz erfolgter Infektion (53—62%). Die Infektionsverhältnisse der Kinder bei den rechtzeitig in Fürsorge genommenen Familien sind günstiger, als bei den bisher nicht befürsorgten Familien. Es ist deshalb auf die Wichtigkeit der Fürsorgetätigkeit hinzuweisen, durch deren Maßnahmen die Mortalität und Durchseuchung auf ein wesentlich niedrigeres Niveau herabgedrückt werden können (vgl. S. 139 f.). Da die Durchseuchung im Kleinkind- und Säuglingsalter größtenteils von äußeren Komponenten abhängig und die Ausschaltung eines großen Anteils dieser Komponenten möglich ist, darf angenommen werden, daß bei intensivster Fürsorgetätigkeit, sowohl was die Eruiierung noch unbekannter Infektionsquellen als auch was die bestmögliche Sanierung anbetrifft, die Höhe der Morbidität und Mortalität sowie Letalität noch weiter gedrückt werden kann. Daß diese Senkung ganz im allgemeinen auch unfehlbar ihren Einfluß auf die Erkrankungshöhe im späteren Lebensalter ausüben wird, darf mit Sicherheit angenommen werden [vgl. R. SCHERMAN (2)].

Neben der intrafamiliären Infektion muß aber stets die Möglichkeit einer extrafamiliären berücksichtigt werden. Das Forschen nach der Infektionsquelle, eine der wichtigsten Aufgaben der Fürsorgestellten (vgl. Abschnitt IX, 2), hat wichtige Aufschlüsse über das Wesen der intra- und extrafamiliären Infektion geliefert, die nicht ohne Bedeutung für die Prognose des Krankheitsbildes sind. Nach ELIASBERG und ASCHENHEIM erkrankt zwar der extradomizilär Infizierte weniger häufig, jedoch sind seine Aussichten bei einer Erkrankung durchweg ungünstiger als die eines intradomizilär angesteckten Kindes. Zur Erklärung dieser Unterschiede glaubte man eine verschiedene Infektionsdosis annehmen zu können. Innerhalb einer Familie sollte häufiger die einschleichende, eine bessere Allergie erzeugende, langsam verlaufende, gutartige und quantitativ geringere Infektion vorkommen, während bei der extrafamiliären Infektion hauptsächlich die massive oder gehäufte Überfallinfektion vorkommen sollte (A. HOTTINGER). Die folgende Tabelle 31 scheint nach dem Material von REDEKER diese Annahme zu stützen und auch BRAEUNING neigt zu einer derartigen Auffassung. Über bestimmte, epidemiologisch besonders wichtige Sonderfragen der extrafamiliären Infektion (Schule, Lehrer u. a.) muß näheres im Abschnitt IX, 2, S. 109 nachgelesen werden.

Welche Ergebnisse das *Suchen nach der Infektionsquelle* zeitigt, mögen noch die Ergebnisse einer Arbeit von NOBÉCOURT und LIÈGE aufweisen. Bei einer

Beobachtungsreihe von 90 Kindern mit Tuberkulose im Alter von 3—13 Monaten ergab sich als Infektionsquelle in 44% die Mutter, in 36% der Vater, in 14% andere Familienmitglieder, nämlich 2mal der Großvater, 2mal die Großmutter und 3mal die Geschwister, in einem Falle ein Freund der Familie und in 2 Fällen die Ammen, die die Kinder betreuten. Bei einer zweiten Serie von 47 tuberkulösen Kindern im Alter von 2—24 Monaten konnte die Infektionsquelle in 25 Fällen ermittelt werden; sie war in 17 Fällen Vater und Mutter, in 4 Fällen andere Familienmitglieder und in weiteren 4 Fällen Freunde der Familie. Aus

Tabelle 31.

	Pirquet positiv ohne Befund	Bronchial- drüsen- tuberkulose	Infiltrie- rungen	Knochen- und Gelenk- tuberkulose	Tödlicher Ausgang
Einschleichende Infektion .	59,1%	—	31,8%	—	9,1%
Überfallsinfektion	6,2%	9,4%	50,0%	3,1%	31,8%

diesem Material ergibt sich, daß die Infektionsquelle in 70% in der Familie zu suchen ist. STRANSKY forschte in 71 Fällen eingehend nach der Infektionsquelle; nach seinem Material erfolgte in 75% die Infektion durch einen Haushaltsangehörigen. In sozialhygienischer und klinischer Hinsicht sind noch die Mitteilungen W. POCKELS von besonderem Interesse, der über die *gleichzeitige Dauerüberfallsinfektion bei zwei Geschwistern* berichtet. An sich sind ja Überfallsinfektionen im frühen Kindesalter nicht besonders selten, jedoch gilt dies scheinbar für das Vorkommen einer gleichzeitigen Überfallsinfektion bei Geschwistern und für eine daraufhin zu gleicher Zeit auftretende Erkrankung an tuberkulöser Meningitis. ELIASBERG berichtete, daß in einer Familie durch den Vater 4 Kinder an Knochentuberkulose erkrankten, von denen zwei Kinder später an tuberkulöser Meningitis starben. KOCH berichtet über 5 Kinder, die von 10 Kindern einer Familie an einer Meningitistuberkulose starben. WISKOTT teilt 6 Fälle mit, bei denen 2 oder mehrere Geschwister an tuberkulöser Meningitis zugrunde gingen, jedoch sind von diesen 6 Fällen nur einmal 2 Geschwister fast zu gleicher Zeit im Abstand von 14 Tagen an Tuberkulose erkrankt. POCKELS Beobachtung betrifft 2 Geschwister im Alter von $1\frac{3}{4}$ und 3 Jahren. Die gleichzeitige und gleichartige Erkrankung an tuberkulöser Meningitis ist bedeutungsvoll. Unter Zugrundelegung der Anamnese des Vaters und der der Kinder muß man annehmen, daß bis zum Frühjahr 1931 keine schwerere Infektion der Kinder stattgefunden habe. Zum mindesten ist eine Immunisierung, wie sie durch den Kontakt mit dem Vater zu erwarten gewesen wäre, nicht zustande gekommen. Die Anamnese und der Krankheitsverlauf der Kinder einerseits und der plötzliche foudroyante Verlauf der Tuberkulose im katarrhalischen Stadium beim Vater mit der Bildung mehrerer Kavernen in genau übereinstimmender Zeit andererseits beweisen das Vorliegen einer typischen Überfallsinfektion im Sinne REDEKERS (2). Während dieses Zeitraumes waren die Kinder *ununterbrochen ohne Pause* den Infektionen des Vaters ausgesetzt. Die gleichzeitige und gleichartige Erkrankung dieser 2 Geschwister bei der gemeinsamen schweren und dauernden Überfallsinfektion sprechen für die überragende Bedeutung der Art und Massivität der Ansteckung für die Entstehung einer tuberkulösen Meningitis. Eine angeborene Disposition

oder eine vererbte Organdisposition dürften bei Dauerüberfallsinfektionen im Kindesalter keine Rolle spielen. Aus diesen Beobachtungen und Feststellungen resultiert aber in Übereinstimmung mit W. PÖCKELS, daß Irrtümer bei statistischen Untersuchungen, die der Ergründung der Bedeutung dispositioneller oder klimatischer Faktoren dienen sollen, nur vermieden werden können, wenn im Einzelfalle die Art und Schwere der Infektion genau ermittelt werden kann.

Grundlegend in vielfacher Hinsicht ist die umfangreiche Arbeit von BRAEUNING und NEUMANN über „das Schicksal der Kinder, die mit einem offentuberkulösen Verwandten die Wohnung teilen und seine Beeinflussung durch den Arzt“. Es ist ja selbstverständlich, daß gerade die Studien, die sich mit dem Schicksal der Kinder der Tuberkulösen beschäftigen, uns in erster Linie Aufschluß geben über die Zusammenhänge zwischen Familie und Tuberkulose. Die bisherigen Arbeiten haben aber uns über *alle* wesentlichen Fragen keine Auskunft geben können, weil den Autoren das entsprechende genau durchuntersuchte und über lange Zeit hin beobachtete Material nicht zur Verfügung stand. Somit vermag auch die bekannteste und umfangreichste aller bisherigen Untersuchungen, nämlich die wertvolle Arbeit von WEINBERG, das Thema nicht zu erschöpfen, weil WEINBERG eben auf das Studium der Totenscheine angewiesen war. Die Arbeit von BRAEUNING und NEUMANN stellt nun die erste derartige Studie dar und einen Beginn, auf dem eine möglichst große Zahl von Autoren aufbauen müßten, so daß man mit BRAEUNING und NEUMANN später durch Zusammenstellen der einzelnen Arbeiten Zahlen erhält, die den Gesetzen der Statistik genügen. In dieser ersten Arbeit von BRAEUNING und NEUMANN wurden *alle* die Kinder berücksichtigt, die mit einem oder mehreren nahen offentuberkulösen Blutsverwandten die Wohnung teilten. Es wurden nur solche Fälle berücksichtigt, bei denen entweder durch die Autoren selbst oder durch das Städtische Gesundheitsamt, das Tuberkulose- oder das Städtische Krankenhaus Stettin Tuberkelbacillen im Auswurf gefunden worden waren oder wo die betreffenden Fälle an Tuberkulose der Lungen gestorben waren. Bei der Aufnahme eines Kindes aus einer solchen Familie in ihre Arbeit wurden möglichst auch alle seine Geschwister, die im Haushalt lebten, berücksichtigt, damit nicht eine Auslese in irgendeiner Richtung stattfindet. Die Zahl der bearbeiteten Kinder betrug 2373. Von ihnen war der Vater offentuberkulös 986mal, die Mutter offen 764mal, beide Eltern offen 96mal, Geschwister 517mal, Großeltern 10mal. Unter diesen Familien war mehr als ein Angehöriger offentuberkulös 367mal, mehr als 2 49mal. Die Beobachtungsdauer schwankte zwischen 2 und 17 Jahren, sie betrug im Mittel 7 Jahre. Alle Familien gehörten den Kreisen der minderbemittelten Bevölkerung der Großstadt an. Mit eingehenden Tabellen werden zunächst die Tuberkulosesterblichkeit dieser Kinder, die Bedeutung der Altersdisposition, die Beziehung zwischen Exposition und Beginn der Erkrankung, der Expositionsgrad und die Tuberkulosesterblichkeit sowie Geschlecht und Tuberkulosesterblichkeit behandelt. Unter Hinweis auf das reichliche tabellarische Material und auf alle wichtigen Einzelheiten können wir uns hier nur mit den wichtigsten Ergebnissen dieser Arbeit beschäftigen, die deshalb so besonders wichtig sind, weil sie für die Bekämpfung der Tuberkulose heranzuziehen sind und weil sie zum Teil bereits ursächlich für den Rückgang der Tuberkulose verantwortlich gemacht werden können.

Zunächst haben die Untersuchungen von BRAEUNING und NEUMANN die alte Erfahrung bestätigt, daß die Kinder aus Familien mit offener Tuberkulose viel öfter an Tuberkulose sterben als die gleichaltrigen Kinder der Gesamtbevölkerung, und zwar 2,4 bis 30mal so oft je nach dem Alter, in dem sich die Kinder befinden. In aller Eindeutigkeit wird wieder eine verschiedene Disposition der einzelnen Lebensalter gefunden. Am meisten gefährdet sind die im 1. Lebensjahr exponierten und die vom 11. bis 20. Lebensjahr exponierten Kinder. Unsere Aufmerksamkeit müssen wir darum bei allen Schutzmaßnahmen in ganz besonders hohem Maße diesen Altersklassen zuwenden. Es ist anzustreben, daß die erste Infektion möglichst nicht vor dem 6. Lebensjahr, zum mindesten nicht im 1. Lebensjahr eintritt. Das 2. bis 10. Lebensjahr ist weit weniger gefährdet, trotzdem ist auch in diesem Alter bei den Kindern aus offentuberkulösem Milieu die Tuberkulosesterblichkeit noch etwa 3mal so hoch wie bei der gleichaltrigen Gesamtbevölkerung. Im Gegensatz zu den bisherigen Gepflogenheiten muß das Alter von 12—20 Jahren noch mehr als das von 3—10 Jahren überwacht und geschützt werden. Es erscheint verfehlt, den Schwerpunkt der Kinderfürsorge und der fortlaufenden ärztlichen Überwachung vom Standpunkt der Tuberkulosebekämpfung auf Kleinkinder und erste Schuljahre zu legen.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle besteht — indem wir auch weiter BRAEUNING und NEUMANN folgen — ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Beginn der Erkrankung und Exposition. Vor allem gilt dies für jene Kinder, die in den ersten 10 Lebensjahren erkranken. Aus diesem zeitlichen Zusammenhang muß man auf einen unmittelbaren ursächlichen Zusammenhang zwischen Erkrankung und Infektion schließen, eine Vermutung, die durch die Beobachtung bestätigt wird, daß die stark exponierten Kinder aus offentuberkulösen Familien erheblich öfter an Tuberkulose sterben als die wenig exponierten. Naturgemäß hängt der Expositionsgrad in erster Linie von der Form der Erkrankung des Exponierenden (Offentuberkulose mit katarrhalischen Geräuschen und viel Husten sind besonders gefährlich) und in zweiter Linie von den hygienischen Verhältnissen in der Wohnung ab. Eine der wichtigsten Maßnahmen zur Verhütung der Infektion ist das Bemühen, den tuberkulösen Angehörigen nicht infektiös werden zu lassen oder — wenn er bereits infektiös ist — dafür zu sorgen, daß er bacillennegativ wird. Hygienische Sanierung der häuslichen Verhältnisse (Belehrung, Beschaffung neuer Wohnung, Entfernung aus dem Haushalt usw.) sind die weiteren Maßnahmen, über die aber an anderer Stelle näher zu berichten sein wird.

„Expositionsalter und Expositionsgrad sind also bis jetzt für uns die ausschlaggebenden Faktoren im Schicksal der Kinder der Tuberkulösen: je stärker die Exposition, um so mehr Kinder erkranken und sterben; nach Erlöschen der Exposition werden auch bei den Kindern die Neuerkrankungen an Tuberkulose erheblich geringer. Einen gewissen Einfluß hat auch das Geschlecht. Wenn alle diese Faktoren zusammenkommen, so ist natürlich die Bedrohung der Kinder am größten“ (BRAEUNING und NEUMANN, S. 425).

Wie groß die Bedrohung werden kann, das möge die folgende Tabelle 32 lehren. Der Expositionsgrad IV bedeutet hierbei nach der Einteilung von BRAEUNING und NEUMANN: Katarrh, Wohnung hygienisch nicht einwandfrei. Besonders erschütternd sind die Zahlen der letzten Kolonne (7) der Tabelle 32, nach der von 119 Mädchen, die zwischen dem 11. und 20. Lebensjahr sehr stark

tuberkuloseexponiert waren, innerhalb von 7,2 Jahren nach Beginn der Exposition 17 = 14% an Tuberkulose starben!

Tabelle 32. Tuberkulosesterblichkeit, Expositionsalter 10. bis 20. Lebensjahr, Expositionsgrad IV. Getrennt nach Geschlecht.
(Nach BRAEUNING und NEUMANN, Tab. XXIII, S. 407.)

	Expositionsalter 11.—15. Jahr		Expositionsalter 16.—20. Jahr		Expositionsalter 11.—20. Jahr	
	Knaben	Mädchen	Knaben	Mädchen	Knaben	Mädchen
1	2	3	4	5	6	7
Summe der Fälle	61	80	29	39	90	119
Davon an Tuberkulose gestorben = %	3=5%	8=10%	4=14%	9=23%	7=8%	17=14%!
Summe der Beobachtungsjahre	443	592	175	271	618	863
Tuberkulöse Todesfälle auf 100 Beobachtungsjahre .	0,67	1,3	2,2	3,3	1,1	1,8

Nach diesen Feststellungen wirft sich die Frage auf, ob es möglich ist, die Tuberkulosesterblichkeit der Kinder in offentuberkulösem Milieu günstig zu beeinflussen. Von derartigen Maßnahmen führen BRAEUNING und NEUMANN vier Haupttrichtlinien an: 1. die Expositionsprophylaxe, 2. die Abschwächung der Gefährdung durch die Altersdisposition, 3. spezifische und vorbeugende Maßnahmen und 4. die Erholungsfürsorge. Auf die Einzelheiten dieser verschiedenen Maßnahmen werden wir im Abschnitt X, S. 139 zurückkommen. Hier sei nur zusammenfassend betont, daß wir tatsächlich in der Lage sind, durch eine Reihe der genannten Maßnahmen das *Schicksal der Kinder aus Familien mit offener Tuberkulose wesentlich zu bessern und Tuberkulosesterbefälle bei ihnen zu verhindern*. So verbessern wir das Lebensschicksal der Kinder (vgl. auch S. 139) von Offentuberkulösen, wenn es uns gelingt, die Erkrankten so rechtzeitig zu erfassen, bevor sie ansteckungsfähig werden, und wenn es uns gelingt, überhaupt zu verhüten, daß sie ansteckungsfähig werden. In jedem Falle wird das Lebensschicksal von Personen, die sich in einem Milieu mit Offentuberkulösen befinden, verbessert, wenn der bacillenhaltige Auswurf beseitigt wird. Die Zahl derjenigen Fälle, bei denen durch die Tuberkulosefürsorge aus Offentuberkulösen geschlossene werden, ist um so größer, je intensiver die Fürsorge arbeitet. Auf Grund der Statistiken der Heilstätten und Tuberkulosekrankenhäuser kann man annehmen, daß dies bei etwa 30% der Offentuberkulösen möglich ist.

„Alle die Maßnahmen also, welche dazu beitragen, daß jede Erkrankung an Tuberkulose möglichst frühzeitig entdeckt wird, welche ferner verhindern, daß aus geschlossenen Tuberkulösen offene Tuberkulösen werden und erreichen, daß Offentuberkulöse zu geschlossenen Tuberkulösen gemacht werden, sind die wirksamsten Mittel zur Verbesserung des Schicksals der Kinder aus Familien mit offener Tuberkulose“ (BRAEUNING und NEUMANN, S. 405).

Die gleiche optimistische Einstellung ist gerechtfertigt hinsichtlich der Besserung der hygienischen Situation. Alle jene Kranken aus den Beobachtungsreihen BRAEUNINGs, bei denen eine geringere Tuberkuloseletalität und -morbidity in Kreisen der Minderbemittelten festzustellen war, lebten in einem hygienisch besseren Milieu. Das was an hygienischen Verbesserungen bei gutem Willen

aller Beteiligten, einschließlich der Behörden in der typischen Arbeiterwohnung zu erreichen ist, genügt, um die Lebensaussichten der Kinder und der Angehörigen von Tuberkulösen zu bessern. Unseren späteren Ausführungen sei zum Beweis des soeben Gesagten die folgende Zusammenstellung von BRAEUNING und NEUMANN vorweggenommen, die zeigt, in einem wie großen Prozentsatz der Familien mit offener Tuberkulose eine derartige hygienische Sanierung möglich ist. Es sind Zahlen aus dem Jahresbericht der Stettiner Tuberkulosefürsorgestelle über das Jahr 1927:

Von 674 Offentuberkulösen	vorher	nachher
schlafen allein im Zimmer	102 = 15 %	367 = 54 %
schlafen zusammen mit nur 1 Erwachsenen bei mindestens 2 m Abstand der Betten	105 = 15 %	176 = 26 %
schlafen ohne genügenden Abstand mit Erwachsenen oder Kin- dern zusammen	287 = 42 %	117 = 19 %
schlafen mit 1 Gesunden in 1 Bett	168 = 25 %	14 = 2 %

Für diese letzteren 14 Kranken ließ sich ein eigenes Bett nicht aufstellen:
in 10 Fällen aus Unverstand der Betreffenden,
in 1 Fall aus Mangel an Raum,
in 3 Fällen wurde der Mangel dadurch ausgeglichen, daß die Patienten sofort
in Heilstätten überführt wurden.

Von den 667 Haushaltungen lebten in überfüllten Wohnungen:
vor Eingreifen der Fürsorgestelle 180 Familien = 27 %
nach dem Eingreifen 71 Familien = 11 %.

Aus diesen Feststellungen resultiert, daß es in einem nicht geringen Prozentsatz der Familien mit offener Tuberkulose gelingt, die Exposition zu verringern und dies sowohl durch Verringerung der Bacillenstreuung als auch durch Besserung der hygienischen Verhältnisse. Neben dieser Expositionsprophylaxe nimmt des weiteren eine bevorzugte Stellung im Kampfe gegen die Tuberkulose die Abschwächung der Gefährdung durch die Altersdisposition ein. Die Gefährdung im ersten Lebensjahre beseitigen wir dann, wenn es uns gelingt, die erste Infektion wenigstens bis zum 2. Lebensjahr hinauszuschieben (möglichst sofortige Entfernung des Kindes aus der gefährlichen Umwelt, evtl. mit Gewalt auf Grund des § 1666 des BGB., § 63 Abs. 1 des Reichswohlfahrtsgesetzes, Isolierung in der Wohnung). Schwieriger schon ist der Schutz der Jugendlichen vor allem auch deshalb, weil das gefährdete Alter weit länger ist (12. bis 26. Lebensjahr). Aber auch in dieser Altersklasse wird man durch prophylaktische Maßnahmen in vielen Fällen die Gefährdung durch die Altersdisposition der Jugendlichen zur Tuberkulose abschwächen können (weiteres vgl. S. 95 und S. 124).

Es unterliegt somit keinem Zweifel, daß wir durch die im einzelnen besprochenen Maßnahmen das Schicksal von Kindern und Angehörigen von Familien mit offener Tuberkulose sehr wesentlich bessern und Tuberkulose-todesfälle bei ihnen verhindern können. Durch diese Maßnahmen beeinflussen wir naturgemäß die gesamte Tuberkulosesterblichkeit und wir tragen durch diese Maßnahmen der Seuchenbekämpfung und der Arbeit der Tuberkulosefürsorgestellen erheblich dazu bei, die Tuberkulose als Volkskrankheit auszurotten. Der *Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit* in den letzten Jahrzehnten ist zweifellos zu einem Teil mit auf diese Maßnahmen der Seuchenbekämpfung und der Tuberkuloseklinik zurückzuführen. Insgesamt betrachtet aber dürften diese Erfolge der Tuberkulosebekämpfung in allen Ländern etwa die gleichen sein und im Prinzip

ist die Rolle des sozialen Faktors als Ursache des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit in der ganzen Welt in ihrer Bedeutung angenähert gleich zu bewerten. Der Einfluß des sozialen Faktors auf den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit ist überaus bedeutungsvoll und er nimmt sicherlich eine der allerersten Stellen ein. Aber dieser Einfluß, vor allem auch der der Industrialisierung, der Urbanisierung und der hiermit in Zusammenhang stehenden Einflüsse seitens des Berufes, der Wohnung und der Familie, betrifft nicht nur Deutschland, sondern auch zahlreiche andere Länder. Wenn uns im Rahmen dieser Ausführungen wegen ihres besonderen Verlaufes gerade auch die deutsche Tuberkulosesterblichkeitskurve interessiert, dann müssen wir sagen, daß der abweichende Verlauf der deutschen Kurve nicht ausschließlich durch die Einwirkungen des sozialen Faktors gedeutet werden kann.

VI. Der Erbfaktor und seine Bedeutung für den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit.

Immer noch ist die Frage, ob die Tuberkulose, ihr Zustandekommen und die Intensität ihrer Verbreitung, etwas mit Erblichkeit zu tun hat, Gegenstand lebhafter Kontroversen. Sehr viele Forscher sind heute davon überzeugt, daß der Vererbungsfaktor an dem Zustandekommen der Lungentuberkulose beteiligt ist; andere Autoren sind ebenso grundsätzlich vom Gegenteil überzeugt. Spricht man von Erblichkeit bei der Tuberkulose, dann meint man damit heute nicht mehr die Erblichkeit der Tuberkulose, sondern die *Erblichkeit einer Disposition*. In sehr umfangreichen Untersuchungen hat kürzlich H. MÜNTER (1, 2) zu dem Problem „Lungentuberkulose und Erblichkeit“ Stellung genommen. H. MÜNTER faßt den Dispositionsbegriff im Hinblick auf die Pathogenese der Lungentuberkulose als eine *Organdisposition* auf, indem er diese Fassung im Sinne einer anlagemäßigen Schwäche der Lungen gewertet wissen will, und zwar im Sinne einer Schwäche nicht nur für Infektionen durch den Tuberkelbacillus, sondern auch anderen infektiösen Einflüssen gegenüber. Es handelt sich darum noch nicht einmal um eine spezifische *Tuberkulosedisposition*.

In umfangreichen genealogischen Studien versucht nun H. MÜNTER eine Erklärung für die Tatsache zu finden, daß von familiär exponierten Geschwistern ein Teil der Krankheit zum Opfer fällt, ein anderer gesund bleiben kann. Insbesondere versuchte er den Nachweis zu erbringen, daß diese Tatsache eines differenten Verhaltens von Geschwistern infektiösen Einflüssen gegenüber die Regel ist. *Durch einen derartigen Nachweis des differenten Verhaltens von Geschwistern infektiösen Einflüssen gegenüber als einer regelmäßigen Erscheinung, mußte das Vorhandensein und die Erblichkeit eines disponierenden Faktors in hohem Grade wahrscheinlich werden!* Es war das Bestreben MÜNTERS, außer der Wahrscheinlichkeit der Erblichkeit überhaupt, den *Nachweis eines bestimmten Vererbungsmodus* zu erbringen, da ja die Erblichkeit nach bestimmten Gesetzen verläuft. Es erscheint als eine zwingende Notwendigkeit, in großem Umfang diese Studien selbst und an anderen Orten einer genauen Überprüfung zu unterziehen. Sie ohne weiteres abzulehnen, wie es vielfach geschehen ist, halten wir für einen bedauerlichen Fehler. Allerdings halte ich die — von anderer Seite wieder — aus den Untersuchungen abgeleiteten Folgerungen mit ihren eugenischen Forderungen für verfrüht und wahrscheinlich auch verfehlt (vgl. S. 75).

Da die Tuberkuloseforschung auch in ihrem heutigen Stadium den Dispositionsgedanken nicht entbehren kann, ist zunächst eine Begriffsbestimmung der Tuberkulosedisposition notwendig, die im Sinne einer anlagemäßigen Schwäche der Lungen zu verstehen ist, und zwar einer Schwäche nicht nur der tuberkulösen Infektion, sondern auch anderen infektiösen Einflüssen gegenüber. Im Zusammenhang hiermit — durch Untersuchung der Geschwisterreihen der aufgestellten Verwandtschaftstafeln der an Lungentuberkulose und sonstigen infektiösen Erkrankungen der Lungen (Pneumonien) verstorbenen, sowie allen denen, die keinem Lungenleiden zum Opfer gefallen waren — kam MÜNTER zu dem *Doppelergebnis*, „daß das differente Verhalten von Geschwistern infektiösen Einflüssen gegenüber durchaus als die Regel zu bezeichnen ist, daß also mit anderen Worten eine *Disposition* in dem von uns verstandenen Sinne, d. h. eine anlagemäßige Schwäche der Lungen tuberkulösen und sonstigen infektiösen Erkrankungen gegenüber *in der Tat erblich* und allem Anschein nach dem recessiven Erbgang unterworfen, auf jeden Fall aber *mit den Gesetzen des recessiven Erbganges vereinbar ist*, wohingegen die vorliegenden Verhältnisse sich mit der Annahme eines dominanten Erbganges der fraglichen Disposition nicht in Übereinstimmung bringen lassen“ (H. MÜNTER, I, S. 344). Somit wird dem erblichen Moment bei dem Zustandekommen der Tuberkulose, speziell der Lungentuberkulose, eine überragende Rolle zugeschrieben. Jedoch verfallen die auf diesem Boden stehenden Forscher, insbesondere auch H. MÜNTER, nicht in den Fehler, die Bedeutung des infektiösen Moments zu unterschätzen; auch wird nicht behauptet, daß ein seiner Erbverfassung nach gegen Tuberkulose nicht anfälliger Mensch nicht doch unter besonders ungünstigen Bedingungen tuberkulös erkranken kann. Nur glaubte gerade MÜNTER auf Grund seines umfangreichen Materials und auf Grund der Verhältnisse bei seinen Verwandtschaftstafeln, daß bei aller Würdigung des infektiösen nicht die Bedeutung des dispositionellen Momentes unterschätzt werden darf. Es fragt sich nun naturgemäß, ob diese bedeutsamen Ergebnisse auch außerhalb jeder Fehlerquellen liegen, ob nicht beispielsweise die differenten Verhältnisse bei den einzelnen Geschwistern auf die unterschiedliche Exposition kranker und gesunder Geschwister zurückzuführen ist. Diese Kritik ist besonders durch K. DIEHL gegenüber den Untersuchungen von H. MÜNTER und den gleichsinnigen Studien von T. DOYER ausgesprochen worden. Jedoch spricht hiergegen, daß es sich bei dem bisher untersuchten Material nicht um vereinzelte Fälle handelt, sondern daß sich die Tatsache eines differenten Verhalten von Geschwistern dem infektiösen Moment gegenüber als die Regel erwiesen hat. Auch alle anderen kritischen Bemerkungen DIEHLS, die von MÜNTER (2) zum großen Teil bereits widerlegt sind, dürften sich *wahrscheinlich* nicht aufrecht erhalten lassen — und dies um so weniger, als in den Studien von DIEHL und v. VERSCHUER über Erbuntersuchungen an tuberkulösen Zwillingen die Bedeutung des Erbfaktors erörtert wird und wo sich der Satz findet: „Es ist somit der *eindeutige* Beweis dafür erbracht, daß die Erbanlagen für den Ablauf des tuberkulösen Geschehens von *maßgebender Bedeutung* sind“.

Auch nach diesen neueren Untersuchungen unterliegt es damit keinem Zweifel, daß die Disposition zur Tuberkulose eine wichtige Rolle spielt. Naturgemäß ist wie bei vielen anderen Krankheiten eine systematische Bekämpfung dieses endogenen Faktors bei dem heutigen Stand der menschlichen Erbforschung

nur schwer möglich, wenn auch Sozialhygieniker, wie beispielsweise GROTHJAHN, den Lungenkranken völlig die Möglichkeit nehmen wollen, ihre körperliche Minderwertigkeit auf dem Wege der Vererbung weiterzugeben. Zu einer Tuberkulosebekämpfung gehören nach Ansicht dieser Ärzte in erster Linie *eugenische Maßnahmen*. Auch MÜNTER vertritt die Ansicht, daß, soweit die Tuberkulosebekämpfung in Frage kommt, es sich in erster Linie darum handeln müsse, „allen, die mit einer offenen Lungentuberkulose behaftet sind oder eine solche — vielleicht infolge von Heilstättenbehandlung — überstanden haben, Eheschließungen nach Möglichkeit zu erschweren. Das wirksamste Mittel, die Lungentuberkulose einzudämmen, würden wir allerdings erst dann besitzen, wenn es gelänge, ein Gesetz zur Annahme zu bringen, das den genannten Personen die Ehe grundsätzlich verbieten, zum mindesten aber Sterilisierung zur Voraussetzung machen würde. Da auf diese Weise wenigstens die homogametisch Belasteten, also die eigentlich Disponierten, von der Fortpflanzung ausgeschlossen würden, so dürfte die hereditäre Verbreitung disponierender Faktoren eine wesentliche Einschränkung erfahren. Wenn nun auch nicht zu erwarten ist, daß sich der Erfolg des genannten Verfahrens schon in kurzer Zeit fühlbar machen würde, so dürften uns kommende Geschlechter sicher zu danken haben“ (H. MÜNTER, 1, S. 352—353). Es ist bekannt, daß viele Forscher diesen Standpunkt nicht teilen. Noch kürzlich äußerte sich DRESEL in dem Sinne, daß man Unmögliches und auch nicht Notwendiges fordere bei dem Verlangen, daß sich Menschen mit Tuberkulose nicht fortpflanzen sollten. Ich kann auf diese Seite des Problems nicht die Materie erschöpfend behandeln, in dem Abschnitt über das Durchseuchungsproblem und im Abschnitt IX, 3, S. 114 wird man hierauf zurückkommen müssen. Auch ich halte die Auffassung von MÜNTER entschieden für zu weitgehend, denn es müßten doch wohl die Gesetze der Erbforschung auf diesem Gebiete noch weit exakter vorliegen. Immerhin ist der ganze Fragenkomplex der Vererbung und der Bedeutung des Erbfaktors bei der Tuberkulose so überaus wichtig, daß man schon heute der praktischen Eugenik auch auf dem Tuberkulosegebiet manche, wenn auch nur vereinzelte, Erfolge zu verdanken haben wird.

In weitesten Kreisen, über die Kreise der Ärzteschaft, vor allem auch der Tuberkuloseärzte, Eugeniker und Hygieniker weit hinaus, haben die Untersuchungen von v. VERSCHUER und K. DIEHL an *tuberkulösen Zwillingen* größtes Aufsehen erregt, da diese Forscher aus ihren Studien Schlußfolgerungen gezogen haben, die unsere Einstellung zum gesamten Tuberkuloseproblem bei allgemeiner Anerkennung ihrer Ergebnisse in geradezu revolutionierender Weise umgestalten würden. Es kann in der vorliegenden Arbeit naturgemäß nicht auf alle Einzelheiten eingegangen werden, festgestellt sei nur, daß O. v. VERSCHUER (2) trotz vieler gegnerischer Bemerkungen daran festhält, „daß es eine erbliche Disposition zur Tuberkulose gibt“. Die Zwillingforschung bietet ja in der Tat eine einzigartige Möglichkeit, zwei Menschengruppen miteinander zu vergleichen, die sich lediglich bezüglich der Erbanlagen unterscheiden. Der Erbgleichheit bei eineiigen Zwillingspaaren werden die erblichen Unterschiede bei den zweieiigen Zwillingspaaren gegenübergestellt. Sollte es eine erbliche Tuberkulosedisposition geben, dann müßte sich diese in einem verschiedenen Verhalten der eineiigen und zweieiigen Zwillingspaare gegenüber der Tuberkulose zeigen. Eineiige Zwillinge müßten eine größere Gleichartigkeit der Erkrankung zeigen als zweieiige. Das

Material von v. VERSCHUER und DIEHL stützt sich nach der letzten Mitteilung durch v. VERSCHUER (2) auf 120 tuberkulöse Zwillingspaare. Nach den bisherigen Mitteilungen, eine ausführliche Veröffentlichung der Gesamtbefunde soll noch erfolgen, sind die Erbanlagen für den Ablauf des tuberkulösen Geschehens von maßgebender Bedeutung. „Daß es eine erbliche Disposition zur Tuberkulose gibt, halten wir demnach grundsätzlich für bewiesen“. In vollem Umfange zieht v. VERSCHUER aus den Ergebnissen seiner Studien die praktischen Konsequenzen, über die nun eben ein schwerer Kampf entbrannt ist. So sagt v. VERSCHUER (2, S. 25): „Kranke und Gesunde aus tuberkulös belasteter Familie, *wo die Häufung des Leidens nicht auf intrafamiliärer Infektion beruht*, sind vor Verwandtenehe oder Heirat in gleichbelastete Familie dringend zu warnen; solchen (d. h. erblich belasteten) Kranken ist Verzicht oder Beschränkung von Nachkommenschaft zu empfehlen. Diese eugenische Einstellung ist gewiß durch die Erfahrungen, . . . , mehr und mehr gefestigt worden; sie ist aber nicht durch unsere Forschungsergebnisse allein begründet. Schon vor unserer Forschung hat es eine eugenische Eheberatung Tuberkulöser gegeben, die sich auf die Erfahrungen der Familienforschung stützte. Diese bisher noch nicht allgemein anerkannte Unterlage hat nun durch die Zwillingforschung eine kräftige Stütze erhalten, und die eugenischen Folgerungen haben an Sicherheit gewonnen. Sie sind aber ausdrücklich an die Bedingung des Nachweises der tuberkulösen Belastung in einer Familie geknüpft, wobei die familiäre Häufung des Leidens als Kriterium nicht genügt, da die Häufung der Tuberkulose in einer Familie nicht selten offensichtlich durch äußere Ursachen bedingt ist. . . . Über den Standpunkt, . . . , mag man verschiedener Meinung sein, jedoch ist er durch die Sachlage unzweifelhaft gerechtfertigt, und der Vorwurf einer ‚Utopie‘ besteht keinesfalls zurecht“. Zu diesen Fragen der Tuberkulosevererbung und Eugenik hat nun verschiedentlich besonders F. REDEKER Stellung genommen, der mit vielen anderen Tuberkuloseärzten einen scharf gegensätzlichen Standpunkt einnimmt. In einer ausführlichen Entgegnung, auf deren Einzelheiten verwiesen sei, kommt REDEKER (3) zu dem folgenden Ergebnis. Nach seiner Ansicht bietet die Materialgewinnung und Verarbeitung der zu dieser Frage bisher durchgeführten Zwillingregistrierung erhebliche, prinzipiell freilich nicht unüberwindliche Unsicherheiten. F. REDEKER vertritt sogar die Auffassung, daß sich die Zwillingregistrierung aus methodologischen Gründen als ungeeignet zur Klärung der Frage erweist, ob in tuberkulösen Familien fortgepflanzte Erbfaktoren die Tuberkulose als Einzelkrankheit und als Seuche maßgebend beeinflussen. Ja, es spricht sogar die Statistik der Meningitis und der Miliartuberkulose beweisend gegen die Annahme eines maßgebenden tuberkulose-disponierenden Erbeeinflusses in tuberkulösen Familien. In aller Schärfe werden von REDEKER dann die eugenischen Schlußfolgerungen v. VERSCHUERs und auch MÜNTERS (vgl. S. 72) zurückgewiesen. Legte er nämlich das ihm seinerzeit überreichte v. VERSCHUERsche Eheverbot und seine praktische Verwirklichung unter ländlichen Verhältnissen den Ergebnissen seiner Studien in einigen Emslanddörfern zugrunde, dann resultierte das folgende Bild: in diesen Dörfern war innerhalb der letzten drei Generationen in 40—50% der Familien ein Tuberkulosestodesfall vorgekommen. In Wirklichkeit liegen die Zahlen natürlich höher. Bei einer normalen Partnermischung würden also in diesen Dörfern in 25% der Ehen Belastete untereinander heiraten; dies wäre nach v. VERSCHUER

zu verhindern. 50% aller Ehen sind Mischehen zwischen Belasteten und Unbelasteten, was zu gestatten ist. Die letzten 25% sind wieder Ehen von Unbelasteten untereinander, was aber zu verhindern wäre, da jeder Unbelastete, der einen ebenfalls Unbelasteten heiratet, notwendigerweise zwei Belasteten die Heiratsmöglichkeit nimmt, da zwei Unbelastete ausfallen und Belastete untereinander nicht heiraten dürfen. Damit wäre also die Hälfte aller Ehen in diesen Emsdörfern vom Eheberater zu hindern, in einem Viertel aller bestehenden Ehen die Kindererzeugung zu untersagen. Es ist in dem Sinne zweifelsohne REDEKER zuzustimmen, daß die Forderungen bestimmter Anhänger eugenischer Tuberkulosebekämpfung viel zu weitgehend sind. Es muß in diesem Zusammenhang auch die jüngste Forderung angeführt werden, die mit MÜNTER auf ein Gesetz zur zwangsweisen Sterilisierung aller ausgeheilten früheren Bacillenausscheider hinauskommt. Bevor die Eugenik uns nicht exaktere wissenschaftliche Grundlagen geliefert hat, kann man nicht umhin, in vielen Fällen von „eugenischen Utopien“ zu sprechen. Ich verweise auf meine Ausführungen in den Abschnitten V, IX, 3 und 4, S. 114 f., in denen ein viel gemäßigerer Standpunkt vertreten wird, in denen sogar darauf hingewiesen wird, daß selbst die Eheverbote für tuberkulöse Kranke, ja sogar für offene Phthisen, nicht bzw. nicht ohne weiteres durchführbar sind. Ein keineswegs kleiner Teil gerade sehr erfahrener Tuberkulosefürsorgeärzte und Frauenärzte nimmt sogar heute wieder einen besonders konservativen Standpunkt ein (vgl. S. 121).

In Zusammenhang mit dem folgenden Abschnitt über das Durchseuchungsproblem wird man aber schon hier die Frage aufwerfen müssen, ob denn der Verlauf der Tuberkulose als Seuche in erheblichem Umfang vom Erbfaktor oder von der endogen-konstitutionellen Beschaffenheit der Bevölkerung abhängig ist. Die bisher vorliegenden epidemiologischen Grundlagen und vor allem auch die epidemiologischen Tatsachen der letzten Jahre sprechen entschieden dagegen; sie zeigen vielmehr, daß es in erster Linie wirtschaftliche Begleitzustände sind, die die Schwankungen im Ablauf der Tuberkulose bedingen und daß es sich damit hinsichtlich der Bedeutung des Erbfaktors um eine im Sinne der Korrelationstheorie konstante Größe in den einzelnen Jahren handelt [G. WOLFF (1)].

Von G. WOLFF (1) wird übrigens mit Recht hervorgehoben, daß *gegen* die Bedeutung des endogenen-konstitutionellen Faktors im Tuberkuloseproblem gerade auch die von Rassehygienikern vielfach vertretene Ansicht spricht, daß eine Verschlechterung des biologischen Erbgutes der deutschen Bevölkerung und anderer Kulturnationen drohe bzw. schon eingetreten sei; trotz dieser angenommenen Verschlechterung ist doch gerade die Tuberkulosesterblichkeit in dieser Zeit dauernd im Sinken. Darum erscheinen quantitative und nicht qualitative Momente in der heutigen Bevölkerungszusammensetzung von viel größerem Einfluß auf den Verlauf der Tuberkulose zu sein und man vermag nicht, dem Erbfaktor eine zahlenmäßig einigermaßen gesicherte Position in der Tuberkuloseepidemiologie zuzusprechen.

Es stehen sich somit zwei Ansichten ziemlich schroff gegenüber und selbst unter den Sozialhygienikern sehen wir derart beträchtliche Differenzen, wie die zwischen G. WOLFF und GROTHJAHN. Von seiten der Kliniker ist die Bedeutung der Vererbung gleichfalls oft studiert worden. Die neueste Behandlung der Frage finden wir bei H. BRAEUNING und M. NEUMANN über die Bedeutung der

Vererbung bei Kindern aus tuberkulösen Familien. Schon früher war durch REICHE, der durch 20 Jahre nach der Anstaltsbehandlung das Schicksal von 13 786 erwachsenen Tuberkulösen verfolgte, festgestellt worden, daß die Kinder Tuberkulöser, wenn sie an Tuberkulose erkranken, keine schlechtere Prognose heben, als die Nichtbelasteten. BRAEUNING und NEUMANN besprechen sehr eingehend die bisher mitgeteilten Beobachtungen vor allem von Klinikern und beschreiben auch kurz umfangreiche eigene Erfahrungen.

Ihre Anschauungen über die Bedeutung der Vererbung für das Schicksal der Kinder Tuberkulöser gehen dahin, „daß es bisher noch nicht gelungen ist, einwandfrei zu beweisen, daß es eine vererbte Disposition zur Erkrankung an Tuberkulose gibt. Wenn auch manche Einzelbeobachtungen eine vererbte Disposition vermuten lassen, so sind sie doch zum Teil zahlenmäßig gering, zum Teil können sie auch anders geklärt werden und sind deshalb nicht überzeugend. Wie groß der eventuelle Einfluß der vermuteten vererbten Dispositionen auf das Schicksal der Nachkommen der Tuberkulösen ist, können wir danach natürlich noch viel weniger sagen“ (H. BRAEUNING und M. NEUMANN, S. 414).

Aus den vorstehenden Ausführungen ersieht man, daß somit noch keine Klärung dieses überaus wichtigen Fragenkomplexes erzielt worden ist, man erkennt auch hier wieder die schärfsten Gegensätze (vgl. hierzu S. 142, MÜNTER, GROTHJAHN u. a.). Wenn man auch wohl nicht an einer Vererbung der Disposition bei der Tuberkulose zweifeln kann, so ist andererseits doch keine Einigung über die Bedeutung des Erbfaktors, über die Intensität der Beziehungen zwischen Erbfaktor und Rückgang der Tuberkulose erzielt worden. Die Größe des Einflusses, der durch den Erbfaktor auf den Rückgang der Tuberkulose ausgeübt wird, ist auf keinen Fall bisher zahlenmäßig, statistisch zu erfassen. Es spricht auch keinerlei Grund dafür, daß der Verlauf der deutschen Tuberkulosesterblichkeitskurve in irgendeiner Weise besonders durch den Erbfaktor beeinflusst sein könnte. Hieraus resultiert, daß die endogen-konstitutionelle Beschaffenheit der Gesamtbevölkerung als einer der Faktoren im Ursachengeflecht des Rückganges der Tuberkulosean Bedeutung zurücktreten kann und vorläufig auch zurücktreten muß, da bis heute eine einwandfreie Analyse nicht möglich ist. Der Versuch einer Besprechung des Erbfaktors ist unternommen worden, um auf die Bedeutung der hier zur Diskussion stehenden Fragen hinzuweisen und um die scharf gegensätzlichen Ansichten zu beleuchten.

VII. Der spezifische Faktor und seine Bedeutung für den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit.

Unter dem spezifischen Faktor verstehen wir mit G. WOLFF alle jene spezifisch-biologischen Faktoren, deren Kenntnis und deren Bedeutung die Immunitätswissenschaft im Anschluß an die medizinische Bakteriologie gelehrt hat und die sich nicht mit der konstitutionellen Beschaffenheit des Menschen, sondern mit dem Tuberkelbacillus selbst beschäftigen. Es sind die Fragen der natürlichen und der künstlichen Schutzimpfung, der Durchseuchung und der Durchseuchungsresistenz, die uns in dem vorliegenden Abschnitt beschäftigen müssen.

Im Rahmen dieser Arbeit beschäftigt uns besonders die Beantwortung der Fragen, ob der Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit mit der allgemeinen

Durchseuchung der Bevölkerung, die vielfach behauptet wird, im Zusammenhang steht. Diese Durchseuchung mit ihren von vielen Autoren angenommenen hervorragenden Erfolgen wäre dann wohl auf eine sozusagen natürliche Schutzimpfung zurückzuführen. In allen zivilisierten Völkern werden ja die Menschen frühzeitig — wenn auch in gewisser Abhängigkeit von ihrem Milieu — von einer Erstinfektion befallen und auf diese Infektion (sprich: natürliche Schutzimpfung) könnte eine Immunität folgen. Unter vielen anderen Forschern vertritt F. NEUFELD (1) die Ansicht, daß durch die leichte Tuberkuloseinfektion, die die Mehrzahl aller Menschen schon im Kindesalter befällt, in der Tat eine natürliche Schutzimpfung gegeben ist, die eine durchaus beschränkte Immunität hervorruft, wenn die letztere auch relativ ist und schnell abklingt. „Eine andere Immunität gibt es bei Tuberkulose überhaupt nicht.“ Der letztere Satz ist im Hinblick auf die zahlreichen neueren Versuche geprägt, die eine Bekämpfung der Tuberkulose mit künstlichen Schutzimpfungen versuchen wollen. Die Stärke der durch eine natürliche Schutzimpfung, durch eine leichte Infektion im Kindesalter, bedingten Immunität kann nun leicht durchbrochen werden; zahlreiche, die Tuberkulose begünstigende Faktoren können ohne Schwierigkeiten zur Wirksamkeit gelangen (andere Infektionskrankheiten, Erkältungskrankheiten, Ernährungsschwierigkeiten u. a.). Nach den vorstehenden Ausführungen will es scheinen, als wenn an dem Vorhandensein einer erworbenen Immunität nicht zu zweifeln wäre. Die Ansicht, daß es eine erworbene Immunität gegen die Tuberkulose gibt, ist ja vor allem bereits durch R. KOCH, dann durch RÖMER, HAMBURGER, v. BEHRING vertreten. Neben den experimentellen Belegen, von denen besonders der KOCHSche Grundversuch zu erwähnen ist, werden von diesen Forschern auch epidemiologische Beobachtungen angeführt, die noch heute als Grundlage für die Annahme der Existenz einer erwerbenden Tuberkuloseimmunität angeführt werden.

Zu den experimentellen Unterlagen ist in Übereinstimmung mit E. BERGER zu sagen, daß diese noch nicht restlos beweiskräftig sind, „da es 1. noch bestritten ist, ob auch die *aerogene Impfung*, also der den natürlichen Ansteckungsverhältnissen am ehesten entsprechende Infektionsmodus, eine *Schutzwirkung ausübt* und da 2. bisher *keine* entscheidenden *Kontrollstudien* angestellt wurden, auf Grund derer man die *Spezifität* der im Tierversuch beobachteten Resistenzsteigerung gegen eine tuberkulöse Superinfektion behaupten darf. Es sei jedoch betont, daß wir mit diesen Bedenken nicht die Existenz einer Tuberkuloseimmunität strikt in Abrede stellen, sondern vor allem auf die Lücken der Beweisführung hinweisen wollen, welche zur Zeit nur mit Einschränkung eine Anerkennung der Lehre von der Tuberkuloseimmunität gestatten“ (E. BERGER, S. 122).

Jedoch erscheint es mir erforderlich, im Hinblick auf die prinzipielle Bedeutung dieser Fragen, auf die anatomischen Grundlagen der Immunitätsvorgänge und auf ihre Bedeutung für den Ablauf der menschlichen Tuberkulose etwas näher einzugehen. Die neueren Untersuchungen von pathologisch-anatomischer Seite, die von mikrobiologischer Seite größtenteils übersehen worden sind, scheinen mir doch dafür zu sprechen, daß auch experimentelle Unterlagen vorliegen, die die Existenz einer Tuberkuloseimmunität erhärten. Durch die Erstinfektion, durch die Erstberührung mit dem Tuberkelbacillus, erfährt der Makroorganismus eine spezifische Umstimmung (Allergie). Entgegen der Ansicht vieler Autoren, daß diese Allergie überhaupt keine Bedeutung für spätere Tuberkuloseerkrankungen hat, stehen andere Forscher, besonders in der letzten Zeit, auf dem entgegengesetzten Standpunkt. K. E. RANKE ist die konsequenteste Anwendung

des Allergiebegriffes auf den Ablauf der menschlichen Tuberkulose zu danken. Zahlreiche Mißverständnisse, Unsicherheiten in der Nomenklatur, mehrfache Namensgebung für gleiche biologische Vorgänge erschweren das Verständnis für die Immunitätsvorgänge bei der Tuberkulose. Die Allergie bezieht sich bei RANKE nämlich in erster Linie auf die Tuberkulose als *Gesamterkrankung* des Menschen, nicht bzw. nur zurücktretend auf die Einzelercheinungen. Zitiert nach W. PAGEL (2) ging RANKE von dem grundlegenden Unterschiede des primären und postprimären Verlaufes aus. Hierbei konnte dieser postprimäre Ablauf als Ausdruck einer verstärkten allgemeinen Empfindlichkeit in der Verallgemeinerung und in der Metastasierung bestehen oder aber es konnte eine verminderte Empfindlichkeit in Form einer Isolierung des Prozesses auf ein Organ zustande kommen. Hieraus ergeben sich mit RANKE die drei Stadien der Tuberkulose: der Primärkomplex, das Sekundär- und das Tertiärstadium. Im Hinblick auf diese drei Stadien und auf den (noch strittigen) genetischen Zusammenhang dieser drei Formen glauben wir das folgende hervorheben zu müssen. Der *Primärkomplex* ist als ein besonderer pathognomonischer Niederschlag der ersten Berührung mit dem Tuberkelbacillus aufzufassen, der eine einmalige Veränderung darstellt, überwiegend in der Einzahl vorhanden ist und dessen Erwerb einen Zustand veränderter Reaktionsart gegenüber dem Virus unterhält. Nach PAGEL lassen die Verhältnisse der menschlichen Tuberkulose gar keine andere Deutung zu. Die Verhältnisse beim Meerschweinchen, die noch gar nicht in dem Sinne sicher bewiesen sind, daß bei diesen Tieren nur so lange ein Schutz gegen eine Superinfektion bestehen soll, als eine aktive Primärtuberkulose vorhanden ist (SCHNYDER, GUILLERY, KALLOS u. a.), sind überhaupt nicht ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen. Naturgemäß wissen wir nicht, ob nur der Erwerb des Primärkomplexes die Allergie unterhält oder ob seine dauernde Anwesenheit in voller Typik dazu erforderlich ist. Das Vorhandensein aktiver Kräfte auch im verödeten menschlichen Primärkomplex wird durch den gelegentlich gelungenen Bacillennachweis in ihnen und durch das Vorkommen sog. endogener lymphoglandulärer Reinfektionen bewiesen. An vielen einwandfreien klinischen Beobachtungen einer durch den Primärkomplex erworbenen und bis ins späte Alter unterhaltenen Allergie ist nicht vorüberzugehen. „Das Auftreten des deutlich gekennzeichneten Primärkomplexes bei der Mehrzahl *aller* Menschen und vor allem bei *allen* Phthisikern *verbietet*, in ihm nichts weiter als das historische Dokument einer besonderen individuellen Resistenz gegenüber dem Tuberkelbacillus . . . zu sehen.

Der Erwerb des Primärkomplexes ist mithin nicht ein anatomisches Kuriosum, sondern entsprechend den Rankeschen Lehren die Unterlegung einer spezifischen Empfindlichkeit gegenüber dem Tuberkulosevirus, auf Grund deren alle folgenden tuberkulösen Veränderungen eine vom Primärkomplex abweichende Gestalt annehmen“.

Im Gegensatz zum Primärkomplex ist bei der *sekundären Tuberkulose* eine andere Abfolge von Reaktionen gegeben. Unter sekundärer Tuberkulose kann man nach RANKE nur solche Formen verstehen, bei denen die Absiedlung auf dem Blutwege erfolgt. Diese verallgemeinernde Tuberkulose kann und muß von der isolierten Phthise getrennt werden, die Verallgemeinerung ist als Ausdruck einer besonderen spezifischen Reaktionsform aufzufassen. Der Verhältnis der isolierten zur verallgemeinernden Tuberkulose ist durchweg das einer gegen-

seitigen Ausschließung. Nach PAGEL verlangt die isolierte Phthise das Fehlen peripherischer Metastasen bei Fortschreiten des Organprozesses. Hierin soll eine relative Immunität zum Ausdruck kommen, die durch den Primärkomplex erworben ist. Ferner spricht für den immunisierenden Einfluß der Erstinfektion das von PAGEL festgestellte Überwiegen familiärer Exposition bei der isolierten Erwachsenen Tuberkulose. Somit bleibt für das Verhältnis der Tuberkulosegrundabläufe im allgemeinen die spezifische Allergie als bedeutungsvoller Faktor bestehen. Für das Vorhandensein der einzelnen Stadien ist die Tatsache der vorausgegangenen Erstinfektion von prinzipiellster Bedeutung.

„Fraglos verbindet sich der Faktor der spezifischen Allergie mit den konstitutionellen ‚unspezifischen‘ Eigenschaften des Individuums zu der im ‚Stadium‘ zum Ausdruck kommenden Reaktionsweise. Für diese ist aber die spezifische Allergie in keiner Weise entbehrlich. . . . Die Allergie erweist sich somit als pathogenetischer Faktor von großer Bedeutung, aber keineswegs umfaßt sie das gesamte Geschehen der Infektionskrankheit. Ihre Grenzen gegenüber anderen Faktoren, insbesondere genotypischer und konditioneller Art, festzulegen, ist Aufgabe der zukünftigen Forschung“ [W. PAGEL (2)].

Nach diesen Untersuchungen von pathologisch-anatomischer Weise werden die Grundlagen der RANKESchen Lehre gestützt, soweit diese Lehre die Abweichungen der postprimären Tuberkuloseabläufe von der primären Tuberkulose auf das Vorangehen eines Primärkomplexes bezieht. Die Einmaligkeit und — anatomisch betrachtet — die Einzigartigkeit des Primärkomplexes an sich genügt allein schon, um ihn auch im inaktiven Zustand als Substrat einer Umstimmung anzusehen, die für die Gestaltung aller postprimären tuberkulösen Reaktionsformen von grundsätzlicher Bedeutung ist. Ich wiederhole nochmals, wie bereits in Beginn dieses Abschnittes, daß die RANKESche Lehre durch eine Verwirrung im Allergiebegriff vielleicht zu Unrecht in Mißkredit geraten ist. RANKES „Allergien“, die die Reaktion des ganzen Menschen auf den Tuberkelbacillus bezeichnen, decken sich nicht mit den „Herdallergien“ z. B. von REDEKER, aber auch nicht mit der Tuberkulinallergie PIQUETS oder der Serumüberempfindlichkeit. Unseres Erachtens ist aus diesen neueren anatomischen Studien über die Immunitätsvorgänge bei der Tuberkulose zu schließen, daß an dem Vorhandensein einer erwerbaren Tuberkuloseimmunität vielleicht doch nicht zu zweifeln ist, zum mindesten erscheinen erneute einschlägige Untersuchungen zur Klärung dieser nicht nur theoretisch bedeutungsvollen Fragen dringend erforderlich. Auch BIELING und SCHWARTZ nehmen auf Grund neuerer Untersuchungen zu einer Reihe von Fragen über Immunitätsphänomene bei der Tuberkulose Stellung. Es handelt sich hierbei um Untersuchungen, wie sie in gleicher Richtung zu verschiedenen Zeiten bereits durch KOCH, v. BEHRING, RÖMER, HAMBURGER, CALMETTE, SELTER, LANGE, PAGEL, BALDWIN u. a. in verschiedener Modifikation und mit demselben Ziel ausgeführt worden sind. Immer wieder konnte gezeigt werden, daß durch Vorbehandlung der Tiere ein Schutz gegenüber Reinfektionen zu erzeugen ist. Diese Tatsache der experimentellen Immunität ist nicht zu leugnen. Die Entdeckungen v. BEHRINGS und RÖMERS sind in zahlreichen Nachuntersuchungen bestätigt, jedoch bestehen über die Einzelheiten des Vorganges noch viele Unklarheiten, auf die wir weiter oben bereits schon eingegangen sind. Bringt man nun die Versuchsergebnisse von BIELING und SCHWARTZ einerseits mit den RANKESchen Beobachtungen und Annahmen sowie andererseits mit bestimmten Beobachtungen bei menschlichen Lungentuberkulosen in Verbindung, dann ist zunächst die Feststellung

wichtig, daß auch die Lungen, wie das Auge oder die Haut, bei einer geeigneten Vorinfektion auf eine geeignete Reinfektion empfindlicher reagieren als unter normalen Verhältnissen. Diese Feststellung ist aber wichtig und stützt den bisher auch von uns in der vorliegenden Arbeit eingenommenen Standpunkt. Denn dadurch stimmen die Beobachtungen bei Tierexperimenten mit einer wesentlichen Annahme RANKEs über die menschliche Tuberkulosekrankheit überein. Die „Überempfindlichkeit“ des mit Tuberkulose infizierten Organismus einer neuen Tuberkelbacilleninfektion gegenüber ist ja nach RANKE eine der wichtigsten Eigenschaften des gesamten Krankheitsverlaufes. Somit geben die Befunde der Untersuchungen von BIELING und SCHWARTZ eine weitere überaus wichtige Stütze für die RANKESche Lehre und für die Bedeutung der Immunitätsvorgänge bei der Tuberkulose.

Wie steht es mit den *epidemiologischen Unterlagen* für die Annahme der Existenz einer erwerbbaaren spezifischen Tuberkuloseimmunität? Erst kürzlich hat E. BERGER zu dieser Frage im Rahmen seiner Arbeit über die experimentellen und epidemiologischen Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose Stellung genommen und ich möchte auf jene Ausführungen hinweisen (S. 56—59). BERGER kommt zu dem Schluß, „daß die RÖMERSche Lehre nur *äußerst bedingt* als *Beweis* für die Existenz einer *erwerbbaaren Tuberkuloseimmunität* angesehen werden kann“.

E. BERGER tritt damit der Heranziehung des Begriffes und der Bedeutung einer weitgehenden Durchseuchung in den zivilisierten Völkern entgegen. An sich fand ja gerade diese Frage von epidemiologischer Seite lebhaftere Unterstützung und es waren epidemiologische Beobachtungen, die seit langem für die Wichtigkeit der Durchseuchungstheorie hinsichtlich der Verbreitung der Tuberkulose und hinsichtlich des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit angeführt wurden. Auch heute noch wird besonders von ausländischen Forschern mit Nachdruck immer wieder auf dieses Moment hingewiesen. So führt CARPI die Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit in den Kulturzentren der Welt in erster Linie auf die Durchseuchung zurück, die eine allmählich immer mehr zunehmende Immunität hervorruft. CARPI ist der Ansicht, daß neben den allgemeinen hygienischen Maßnahmen gerade diese Immunitätsvorgänge besonders beachtet und gefördert werden müßten, und er meint, daß die Nachkommen tuberkulöser Eltern „bereits Antikörper gegen Tuberkulose im Blut“ besitzen. Auch neueste Statistiken scheinen für die Lehre von der Umstimmung durch Durchseuchung eine Stütze in der Beobachtung von solchen Völkern zu liefern, die ungeschützt der Tuberkulose ausgeliefert waren. Schon längst ist bekannt und immer wieder betont worden, daß Angehörige derartiger Völker bei Übertritt in ein anderes Klima oder in ein anderes Land besonders gefährdet sind und an einer Tuberkulose erkranken, die, von jener der in dem Gastland heimischen Erwachsenenphthise deutlich unterscheidbar, sich vielmehr dem Charakter der Säuglingstuberkulose nähert. Vielfach wird in diesem Zusammenhang auch von einer Rassendisposition gesprochen, wofür beispielsweise die kürzlich veröffentlichten Zahlen von OPIE sprechen. Danach sterben von 10 000 000 Farbige jährlich annähernd 25 000 an Tuberkulose, eine im Verhältnis zu den derzeitigen europäischen und insbesondere deutschen Verhältnissen erschreckend hohe Zahl. So betragen im Jahre 1926 die Sterblichkeitszahlen in den Vereinigten Staaten von Nordamerika:

	bei Weißen	bei Farbigen	Verhältnis
bei der Gesamtbevölkerung	7,2%	23,3%	1 : 3,2
in Städten	7,3,,	30,0,,	1 : 4,1
auf dem Lande	7,1,,	19,7,,	1 : 2,8

In Afrika reagieren von erwachsenen Negern nur wenige auf Tuberkulin positiv, z. B. an der Küste 20% und im Innern nur 2%. Von den direkt aus Afrika während des Weltkrieges nach Europa gebrachten Senegalnegern reagierten nur 4—5% positiv. Die Sterbeziffern an Tuberkulose waren außerordentlich hoch: so 1917 mit 62,4 und 1918 mit 111,4 auf 10 000. Nach OPIE sind die großen Unterschiede der Tuberkulosesterblichkeit besonders auch im Hinblick auf die Lebensdauer bemerkenswert. In Jamaika betrug die durchschnittliche Lebensdauer bei den im Alter von 20—30 Jahren an Tuberkulose Verstorbenen nur 9 Monate gegenüber 2 Jahren und 4 Monaten bei derselben Altersgruppe weißer Patienten in Philadelphia. Die Tuberkulose bei den Negern in Amerika steht in der Mitte zwischen der der Eingeborenen von Jamaika und der Weißen in Amerika oder Europa. Als Ursache für die höhere Negersterblichkeit nimmt OPIE, in Übereinstimmung mit den meisten anderen amerikanischen Tuberkuloseforschern, eine größere Rassenempfindlichkeit, die schlechteren sozialen Verhältnisse und die geringere Exposition der Neger in der Kindheit an. Ähnliches Material und ähnliche Gedankengänge finden sich bei SANARELLI, der sich speziell auch über die *Rolle der Heredität* bei der Tuberkulose äußert und für die Bedeutung der Erbimmunität bei diesem Krankheitsbild eintritt. Bei den englischen Soldaten im Weltkriege betrug nach den Angaben SANARELLI die Tuberkulosemortalität $0,1\%$, bei den afrikanischen Truppen hingegen 18% . Die Tuberkulosemorbidity war 1% bei den Engländern und 27% bei den fremden Völkerstämmen. Für die Durchseuchung — und für das Vorkommen einer Erbimmunität — spricht nach SANARELLI u. a. das Verhalten der Tuberkulose bei der jüdischen Rasse. Im 17. Jahrhundert war die Tuberkulose in den Ghettos sehr verbreitet, während die jüdische Rasse heute selbst in durchseuchten Gegenden und unter schlechten sozialen Verhältnissen sehr widerstandsfähig gegen Tuberkulose ist (für die Richtigkeit dieser Ansicht sprechen übrigens die vielfachen Erfahrungen der Heilstättenärzte, deren Beobachtungen in gleicher Richtung liegen). SANARELLI verteidigt seit 20 Jahren die Idee, daß die Tuberkulose nicht nur bei den Kranken, sondern auch bei ihren Nachkommen eine Immunität erzeuge (vgl. Abschnitt VI, S. 70 f.). Die Kinder Tuberkulosekranker seien also nicht empfindlicher als die Kinder von Gesunden, sondern sogar noch widerstandsfähiger. Denn nur so sei es zu erklären, daß trotz wiederholter massiver Infektionen, denen jedes normale Kind erliegen würde, nicht alle Kinder aus tuberkulösen Familien erkranken. Nach SANARELLI haben wir erst durch mehrere aufeinanderfolgende Generationen in den heutigen Kulturstaaten eine hereditär erworbene Resistenz erhalten, die bei uns durch das Absinken der Mortalität und durch die Gutartigkeit der Erkrankungen gekennzeichnet ist. Hingegen sind andere und ganze Völkerschaften, die keine Jahrhunderte alte Vergangenheit hatten, durch die Tuberkulose hinweggerafft worden. Hierbei braucht es sich nicht um eine spezielle Rassenempfindlichkeit handeln. Dies wird dadurch bewiesen, daß auch in Europa (Skandinavien und Irland), wenn bis dahin isolierte Gebiete durch die Eisenbahn urbanisiert werden, oder wenn die Einwohner auswandern, diese eine

ebenso große Empfindlichkeit gegenüber der Tuberkulose zeigen. Die jüdische Rasse, von der gerade gesprochen worden war, soll dagegen durch ihr Jahrtausende altes städtisches Leben besonders widerstandsfähig sein und zeigt unter durchaus ungünstigen Lebensbedingungen, gerade infolge dieser vererbten Immunität, eine sehr niedrige Tuberkulosemortalität. Natürlich können diese Erscheinungen aber mit GROTJAHN und anderen Eugenikern durch eine Selektionswirkung erklärt werden, indem nämlich die Widerstandslosen aussterben und nur die Widerstandsfähigen am Leben bleiben. Neben vielen anderen Autoren nimmt aber auch SANARELLI an, daß eine derartige Erklärung nicht genüge (vgl. S. 74). Viele der Argumente SANARELLIS sind nicht überzeugend, immerhin ist die Fülle von Tatsachen, insbesondere über die Anfälligkeit von Kolonialvölkern und der Landbevölkerung so eindrucksvoll, daß man nicht ohne weiteres über diese Fragen hinwegsehen darf.

Im Gegensatz zu diesen Auffassungen ist gerade in den letzten Jahren von deutscher Seite, wie ich bereits oben kurz betonte, diese Bedeutung der Durchseuchungslehre stark angefochten worden. Die Untersuchungen von G. WOLFF, GREENWOOD und G. WOLFF, von BRAEUNING und NEUMANN bringen so zahlreiche Bedenken gegen die Durchseuchungslehre, daß man diese Frage zum mindesten als noch nicht sicher in der einen oder anderen Richtung entschieden ansprechen muß. Unterstrichen wird dies durch die wiederholten Ausführungen von B. LANGE und LYDTIN. Nach B. LANGE (1) gibt der in der Tuberkuloseliteratur häufig anzutreffende Satz: „Das Überstehen der tuberkulösen Infektion ist *gefolgt* von einer Immunität“ Veranlassung zu schwerwiegenden Mißverständnissen.

„Aus dem Tierversuch wissen wir nur, daß während einer aktiven Tuberkulose ein Schutz besteht und daß dieser Schutz um so stärker wirkt, je mehr die Durchseuchung des Körpers fortschreitet. Deshalb muß auch beim Menschen während einer kontinuierlich fortschreitenden Tuberkulose, mit der Zeit zunehmend, die Generalisation des Prozesses durch die spezifischen Abwehrkräfte gehemmt werden und solange die Tuberkulose noch aktiv ist, müssen auch alle Ansteckungen von außen erfolgreich abgewehrt werden. Keine Anhaltspunkte haben wir dagegen aus dem Tierversuch für die Annahme von RÖMER, RANKE u. a., daß ein in der Kindheit erworbener lokal gebliebener Infekt noch für den Erwachsenen immunisatorisch irgend etwas Wesentliches bedeutet. Nach unseren Untersuchungen ist eher anzunehmen, daß beim Erwachsenen mit seinem wahrscheinlich längst abgeheilten Kindheitsherd Infektionen von außen wieder haften können. Ferner müßte ein seit einiger Zeit bestehender aktiver Primärkomplex nach den gleichen Untersuchungen einen höheren Schutz geben, als ein in Heilung begriffener Herd und unter den aktiven Prozessen müßten wieder die stärker immunisieren, welche eine besonders große Ausdehnung gewonnen haben, also beispielsweise auch Primärkomplexe mit großer Reichweite mehr als solche, deren Reichweite sich auf die dem Herde nächstgelegene Lymphdrüse beschränkt“ (B. LANGE, I, 857—858).

Auch nach B. LANGE hat ohne Zweifel die durch die Infektion erworbene spezifische Immunität bei der Entstehung und dem Verlauf der Tuberkulose ein ernstes Wort mitzureden, jedoch haben RÖMER und RANKE diese Wirkung nach Ansicht von B. LANGE erheblich überschritten (vgl. hierzu PAGEL u. a. und S. 70 f.). Von größter Bedeutung ist hingegen die *natürliche Widerstandsfähigkeit des Menschen gegen die Tuberkulose*. Diese — nicht erst durch eine Infektion erworbene — natürliche Widerstandsfähigkeit dürfte während des Lebens großen Schwankungen unterliegen und dadurch die geringen Wirkungen spezifischer Abwehrkräfte immer wieder durchkreuzen. In diesem Vorhandensein

oder Fehlen der natürlichen Resistenz sollen nach B. LANGE die auffallenden Verlaufsunterschiede der menschlichen Tuberkulose „ihren tiefsten Grund“ haben. Ähnliche Gedankengänge sprach K. LYDTIN aus. Es lassen sich ohne Zweifel durch eine spezifische Infektion und durch eine die Infektion nachahmende spezifische Vorbehandlung Umstimmungsvorgänge im infizierten Organismus auslösen, die sich als Immunität gegen eine Zweitinfektion auswirken können. Wie der Verlauf der Infektion ist aber auch die letzte Auswirkungsmöglichkeit dieser spezifischen Umstimmung durch die individuell verschiedene Tuberkuloseempfindlichkeit oder Widerstandsfähigkeit bestimmt.

„Der widerstandslose Organismus kann nur über den Weg der Krankheit gegen den tödlichen Verlauf einer virulenten Zweitinfektion geschützt werden. Der widerstandsfähige Organismus wird nicht durch das Überstehen selbst der virulenten Erstinfektion stumm gefeit, sondern er ist von vornherein geschützt, bis unter irgendwelchen unspezifischen Faktoren die Widerstandskraft sich ändert. Nicht also die beobachteten Umstimmungsvorgänge beherrschen das Schicksal des infizierten Organismus, sondern die ganz allgemein konstitutionell bedingte und zeitlichen Schwankungen unterliegende Umstimmungsimmunisierung“ (LYDTIN, S. 2285).

Diese Vorstellungen haben natürlich große Bedeutung für alle Fragen der künstlichen Schutzimpfung gegen die Tuberkulose. Ganz abgesehen von den sog. Erfolgsstatistiken CALMETTES, ihren statistischen Wert (vgl. BERGHAUS u. a.) und ihre Deutung, die nach der Ansicht CALMETTES ein Immunisierungserfolg sein soll (vgl. hierzu ROSENFELD, G. WOLFF, FREUDENBERG, B. LANGE, GÖTZL u. a.) lassen die soeben referierten Ansichten erkennen, daß nach *diesen* Erfahrungen eine Wirksamkeit künstlicher Schutzimpfungsmaßnahmen vorläufig nicht angenommen werden kann.

Der einen Gruppe von Forschern, die für die Durchseuchung und für den Erwerb einer Immunität eintreten, steht damit eine zweite Gruppe von Autoren gegenüber, die nicht die Immunität als entscheidend ansehen, sondern den Grad der dauernden oder vorübergehenden natürlichen Resistenz. Die Studien von B. LANGE werden ergänzt und gestützt durch eine neuere Arbeit von ANDFORD, der über längere Zeiträume den Verlauf der Tuberkulose nach Altersgenerationen untersuchte. Nach ANDFORD hielt sich der Grad der Sterblichkeitsabnahme für alle Altersklassen in der Fortsetzung ihres Lebens auf gleicher Höhe. Nach der Durchseuchungstheorie müßte man aber annehmen, daß eine Generation mit geringerer Sterblichkeit in den jungen Altersklassen später eine kompensierende Übersterblichkeit in den höheren Altersklassen haben müsse. Sollten sich die Untersuchungen von ANDFORD bestätigen, dann wäre die Ansicht jener Autoren gefestigt, die für die überragende Bedeutung der natürlichen Immunität, der vererbten Resistenz und der dadurch gesteigerten Auslese eintreten. Mit ANDFORD wird die Zahl der Widerstandslosen und der Widerstandsschwachen mit jeder neueintretenden Generation geringer. Jedoch bedarf diese *Auslesetheorie* noch mannigfacher Bearbeitung, bevor sie den zahlreichen Angriffen besser standzuhalten vermöchte. Ein intensives Studium ist um so mehr erforderlich, als von verschiedenen Eugenikern diese Auslesetheorie als bereits feststehend anerkannt wird.

„Daß die Zahl der gegen Tuberkulose anfälligen Individuen in alten Durchseuchungsgebieten wie Europa verhältnismäßig geringer ist als die in bis vor kurzem tuberkulosefreien Gebieten, ist somit als das Ergebnis von Auslesevorgängen zu werten“ (H. MÜNTER, I, S. 354).

Und weiter wird gesagt, daß, da die Tuberkulösen nicht mehr wie ehemals einer mehr oder weniger gründlichen Ausmerzungen anheimfallen, es unsere vornehmste Pflicht sein müsse, ihre Fortpflanzung nach Möglichkeit zu verhindern (zit. nach H. MÜNTER). Die wissenschaftlichen Grundlagen für derart weitgehende Auffassungen, die sich noch um ein vielfaches vermehren ließen, sind meines Erachtens bisher noch nicht geschaffen (vgl. auch S. 73f.) — ebensowenig wie es bisher möglich geworden ist, die weit auseinandergelassenen Auffassungen über die Beziehungen zwischen dem spezifischen Faktor und dem Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit in eindeutiger Weise zu klären. Ich halte es für notwendig — gerade im Hinblick auf diese ungeklärte Situation — auf neuere Studien von W. PAGEL (persönliche Mitteilung) hinzuweisen, deren Ergebnisse sich etwa wie folgt wiedergeben lassen: Nach Untersuchungen von PAGEL¹ und AKSJANZEW und KREWER² sollen Vorinfektionen mit avirulenten Bacillen in der Lage sein, vollvirulente Nachinfektionen ganz unschädlich zu machen. Dies beweist die Einwirkung auf superinfizierende Tuberkelbacillen im allergischen Organismus. Im Hinblick auf die menschlichen Verhältnisse ist diese Tatsache naturgemäß um so wichtiger, da damit auch ganz inaktive Erstinfektionen einen wirksamen spezifisch-allergischen Schutz bei Neuinfektionen entfalten können, ähnlich den Verhältnissen, wie sie der unansehnliche alte Primärkomplex bei Entstehung der isolierten Phthise des Menschen gestaltet. Hier setzt der Schutz ein nicht auf Grund einer längeren Durchseuchung, der anatomisch in fortschreitender Allgemeinerkrankung Ausdruck gewinnt, sondern die allergische Beeinflussung wird auch ohne gröbere und frischere anatomische Veränderungen unterhalten. Der Einwand gegen die immunbiologische Auffassung der isolierten Phthise des Menschen und die Übertragung des KOCHSchen Grundversuchs beruht ja darauf, daß bei diesem eine aktive vorgängige Tuberkulose die Schutzphänomene bei Superinfektion bedinge; eine solche fehle aber gerade bei der isolierten Phthise des Menschen (B. LANGE, K. LYDTIN). LANGE und LYDTIN haben aber selbst mit schwachen Erstinfektionen Allergie- und Immunitätsphänomene nachweisen können: 1. darin, daß bei aerogener Superinfektion kein Quellgebietsherd (wie beim Primäraffekt), sondern nur Lymphknotenveränderungen auftreten, 2. daß diese Lymphknotenveränderungen bei aerogener Superinfektion nach Art und Grad von denen bei aerogener Erstinfektion stark abweichen. Nach LANGE und LYDTIN seien es aber nicht Bedingungen spezifischer Immunität, vielmehr die einer individuellen Resistenz, die zu der besonderen Verlaufsform der menschlichen Phthise führen. Ergibt sich schon aus den Befunden der fehlenden Quellgebietserkrankung bei Superinfektionen in den LANGESchen Versuchen ein deutlicher Hinweis auf die beachtliche Wirksamkeit der Allergie auch bei schwacher inaktiver Erstinfektion, so wird dies ergänzt durch die nicht geringen Unterschiede in der Art der Lymphknotenerkrankung der Superinfektionsstelle gegenüber der des Primärkomplexes. Die Gestaltung der Superinfektion geht also hier — wie LANGE und LYDTIN selbst vorweisen — nicht zum wenigsten zu Lasten der spezifischen Allergie. Daß bei der menschlichen Tuberkulose nun noch ein Faktor der Gattungsbesonderheit hinzukommt, spricht in keiner Weise gegen die große Bedeutung der Allergie (W. PAGEL).

¹ W. PAGEL: Z. exper. Med. 77 (1931).

² AKSJANZEW u. KREWER: Z. Tbk. 61 (1931).

Gerade die letzten Ausführungen wieder, die auf Grund pathomorphologischer Studien in immunbiologischer Betrachtungsweise sich bemühen, das Allergie- und Immunitätsproblem der Lungentuberkulose zu klären, beweisen das Vorhandensein von Befunden, die nicht ohne weiteres von den Gegnern der Durchseuchungslehre übersehen werden dürfen (vgl. auch BIELING und SCHWARTZ).

Der spezifische Faktor spielt für die Tuberkulose die überragende Rolle, insofern als bei Anwesenheit des Tuberkelbacillus das Zustandekommen der Tuberkulose möglich ist. Jedoch ist gerade für die Fragen der Epidemiologie der Tuberkulose, der Krankheit als Massenerscheinung, für die Zu- und Abnahme der Tuberkulose und für den uns besonders interessierenden Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit der Erreger von geringerer Bedeutung als bei fast allen akuten Infektionskrankheiten. Dieses Zurücktreten des Erregers und die zahlreichen Infektionen, die längst nicht immer zur klinischen Erkrankung, vielmehr meist zu einer Überwindung der Infektion führen, werfen die Frage auf, ob der *Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit* mit der Durchseuchung und mit jener natürlichen Schutzimpfung in Verbindung zu bringen sei. Die zahlreichen referierten Ansichten haben gezeigt, daß eine Einigung der Frage bisher noch nicht erzielt worden ist. Die Mehrzahl der Tuberkuloseärzte und -epidemiologen steht in der neueren Zeit auf dem Standpunkt, daß durch die Infektion mit dem Tuberkulosevirus nur eine „durchaus beschränkte Immunität, die immer nur relativ ist und schnell abklingt“ zustande kommen könne. „Eine andere Immunität gibt es bei Tuberkulose überhaupt nicht“ [F. NEUFELD (1)]. Diese relative Immunität kann aber außerordentlich leicht durchbrochen werden. Die Erlebnisse während der Kriegs- und Inflationsjahre sind noch unvergessen; in diesen Zeiten kamen Faktoren zur Wirksamkeit, die das Zustandekommen der Tuberkulose begünstigten und die den geringen Wert der relativen Immunität bewiesen. Aber auch die durch GREENWOOD und G. WOLFF an großem Material bewiesene Tatsache, daß in den am dichtesten bevölkerten Wohnvierteln der Großstädte London, Paris und Berlin die Tuberkulosesterblichkeit erheblich größer ist als in den sehr dünnbesiedelten Wohnquartieren der wohlhabenden Kreise, spricht gegen die Bedeutung des Durchseuchungsfaktors — oder wenn wir nicht so weit gehen wollen — diese Tatsache spricht zum mindesten dafür, daß *die relative Immunität an Bedeutung für den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit zurücktritt*. In den dichtbesiedelten Industriestaaten ist deshalb auch die Tuberkulosesterblichkeit nicht infolge der intensiveren Durchseuchung, sondern wegen der besseren sozialen Verhältnisse so erheblich gesunken (G. WOLFF).

Aus allen Beobachtungen, auf die wir zum Teil erst in dem folgenden Abschnitt näher zu sprechen kommen, ergibt sich, daß eine scharfe Trennung zwischen Vorbeugung und Behandlung nach Ursache und Wirkung besonders bei der Tuberkulose nicht durchgeführt werden kann (A. GOTSTEIN). Nach den Feststellungen der Erblehre ist gegenüber genotypischen Hinälligkeiten von therapeutischen Maßnahmen nicht viel Erfolg zu erwarten. Schon der Hinweis beispielsweise, die Kinder in dem ersten Lebensjahr aus ihrer gefährdeten Umgebung herauszunehmen, beweist, daß wir über keine besseren vorbeugenden Maßnahmen verfügen. Impfungen, wie sie im Kampfe gegen andere ansteckende Krankheiten mit Erfolg angewandt worden sind und zum Verschwinden solcher

Seuchen haben führen können — es sei nur an die Schutzpockenimpfung erinnert —, versagen nach der Ansicht der Mehrzahl der deutschen Forscher auf dem Gebiete der Tuberkulose. Es ist vor allem UHLENHUTH zu danken, der immer wieder auf die aus seinen experimentellen Erfahrungen sich zwangsläufig ableitenden Schlußfolgerungen hinwies, daß bei der Tuberkulose auch durch abgeschwächte lebende Bacillen eine nachhaltige aktive Immunisierung nicht zu erreichen ist. Fällt somit die künstliche Schutzimpfung zur Bekämpfung der Tuberkulose wenigstens vorläufig nach dem Stande der Forschung fort, dann gewinnen alle anderen Maßnahmen im Kampfe gegen die Tuberkulose, die ärztlich-therapeutischen und alle prophylaktischen, eine um so größere Bedeutung — und es wird sich für uns fragen, inwieweit diese Maßnahmen bisher Erfolge gezeitigt haben und an dem Rückgang der Tuberkulose und speziell der Tuberkulosesterblichkeit beteiligt sind.

VIII. Die Bedeutung des ärztlich-therapeutischen Faktors für die Bekämpfung und für den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit.

Der *ärztlich-therapeutische Faktor* umfaßt mit G. WOLFF alle Maßnahmen, die seitens der Ärzte zur therapeutischen Beeinflussung und zur klinischen Heilung der Tuberkulosekranken in die Therapie eingeführt worden sind. Diese Maßnahmen stehen alle in einem noch unlösbaren Zusammenhang mit jenen hygienischen und sozialhygienischen Methoden, die der Bekämpfung der Tuberkulose, der Expositionsprophylaxe usw. dienen und die wir im folgenden Abschnitt, der die Aufgaben und Erfolge der Tuberkulosefürsorge behandelt, besonders besprechen. Wir können uns in diesem Abschnitt kurz fassen, da eine ins einzelne gehende Behandlung der verschiedenen ärztlichen Maßnahmen nicht erforderlich ist und da einer Kritik standhaltende exakte statistische Untersuchungen über den Wert der einzelnen Methoden in größerem Umfang noch nicht vorliegen, vor allem aber nicht solche Studien, die uns in den Stand setzen, den Anteil der Erfolge unserer Therapie am Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit zu demonstrieren.

Auf S. 34f. habe ich bereits auf die Untersuchungen von ROESLE hingewiesen, der an dem Material der Stadt Oslo über einen größeren Zeitraum die Letalität der Tuberkulose auf Grund einer genauen und individuellen Erkrankungsstatistik feststellen konnte. Leider fehlen uns sonst ausreichende Vorstellungen von der Erkrankungshäufigkeit (vgl. S. 37) und von der Letalität der Tuberkulose, wodurch es sehr schwer wird, den Erfolg der ärztlichen Heilbestrebungen oder eines bestimmten Heilverfahrens bei der Tuberkulose zu messen (vgl. Abschnitt IX, S. 127). Bisher ist man daher stets auf die Ziffern der Mortalität angewiesen gewesen. Da nun die Statistik in Oslo auf Grund der Meldepflicht schon über 20 Jahre geführt wird, wurde es ermöglicht, auch den gesamten Krankheitsbestand zu Beginn eines jeden Jahres zu erhalten. Ebenso wurde es ermöglicht, den jährlichen Zugang Neuerkrankter, den jährlichen Abgang durch Fortzug, durch Heilung und durch Tod zu erfahren. Es sind somit alle Bezugsmassen bekannt; hierdurch läßt sich in Oslo die Morbidität und Mortalität aus den Zahlen der Tuberkulosekranken für jedes Jahr, aus denen die jährliche Zahl der Sterbefälle an Tuberkulose hervorgegangen ist, und infolge-

dessen auch die Letalität pro Jahr berechnen (vgl. Tabelle 14). Für Oslo ergibt sich nun nach ROESLE, daß auf je 10 000 Einwohner die Morbidität von 160,3 im Jahre 1920 auf 135,5 im Jahre 1927 gesunken ist, die Mortalität in den gleichen Jahren von 20,4 auf 15,3 und die Letalität von 12,7 auf 11,3 (mit einer also nur unwesentlichen Änderung). Man erkennt also eine relative Konstanz der Letalität, die — zitiert nach G. WOLFF — unseren ärztlichen Erfahrungen durchaus entspricht, da es nicht gerade wahrscheinlich ist, daß die Tuberkulose innerhalb einer so kurzen Zeitspanne ihren Charakter wesentlich geändert hat.

„Die Verminderung der Sterbeziffern (Mortalität) ist daher auf die annähernd in gleichem Maße fortschreitende Verminderung der Erkrankten in der Bevölkerung zurückzuführen, d. h. auf einen wirklichen Rückgang in der Ausbreitung der Tuberkulose, was aus dem Rückgang der Mortalität nicht ohne weiteres geschlossen werden kann, wenn es auch im allgemeinen geschieht, und, wie man hier sieht, mit Recht; denn Morbidität und Mortalität der Tuberkulose sind infolge der ziemlich gleichbleibenden Letalität funktionell miteinander eng verbunden“ (G. WOLFF, 1, S. 20).

Es fragt sich nun, worauf dieser Rückgang zurückzuführen ist, da das Ziel jeder Tuberkulosebekämpfung naturgemäß die Herabsetzung der Erkrankungshäufigkeit sein muß. Nach ROESLE und G. WOLFF (1) gibt auch hierüber die Statistik der Stadt Oslo Auskunft. Diese Statistik zeigt nämlich, daß zwar der Zugang neuer Kranker ziemlich unverändert geblieben ist, nämlich 1920 mit 2,81 auf 1000 und 1927 mit 2,77 auf 1000 der Bevölkerung beider Geschlechter zusammen. Es ist aber die Zahl der Geheilten (und darum aus dem Register gestrichenen) erheblich gestiegen: sie ist auf 1000 des Jahreskrankenbestandes für beide Geschlechter zusammen von 2,98 im Jahre 1920 auf 6,73 im Jahre 1927 gestiegen. *Somit ist die fortschreitende Verminderung der Zahl der Tuberkulosekranken in Oslo auf die jährlich zunehmende Zahl der symptomfrei Geheilten zurückzuführen.* Nach ROESLE ist, wie aus dieser Feststellung resultiert, dank dieser vorzüglichen amtlichen Statistik der Beweis erbracht, daß der Rückgang der Tuberkuloseerkrankungen und der Tuberkulose Todesfälle ärztlich-therapeutischen Maßnahmen zu danken ist. Jedoch möchte ich schon an dieser Stelle ROESLES weitere Schlußfolgerung besprechen, daß dieser Rückgang weniger prophylaktisch-hygienischen Maßnahmen zu danken wäre, da der Neuzugang an Kranken nur unwesentlich nachgelassen habe. Bereits G. WOLFF (1) sagt, daß keine einzelne Maßnahme — ein bestimmtes Heilverfahren oder Methoden der Fürsorge — besonders ausgewertet werden könne. Ich meine aber weiter, daß die verschiedenen Fürsorgemaßnahmen mit jedem weiteren Jahr um ein vielfaches intensiver eingesetzt worden sind, und daß hierdurch ohne Zweifel zahlreiche Krankheitsfälle erfaßt worden sind, die früher gar nicht oder doch erst sehr viel später bekannt geworden wären. G. WOLFF (1) führt gerade auch für die Osloer Statistik den beträchtlichen Geburtenrückgang an, der unseres Erachtens jedoch für diese kurze Zeitspanne trotz seiner sonstigen besonderen Bedeutung keine sehr wesentliche Rolle spielen dürfte.

Wenn wir auch auf dem Standpunkt stehen, daß im Vordergrund der Tuberkulosebekämpfung stets die hygienisch-prophylaktischen Maßnahmen stehen müssen, ersehen wir doch aus den vorstehenden Ausführungen auch die zunehmende Bedeutung der ärztlich-therapeutischen Maßnahmen, die sich bereits auf Grund der Osloer Statistik statistisch fassen lassen. Da die Tuberkulose eine heilbare Krankheit ist und da durch das aktivechirurgische Vorgehen in Verbindung mit den internen und diätetischen Maßnahmen zunehmende

Heilerfolge erzielt werden, muß man sich nur darüber klar sein, daß auch heute noch eine unerläßliche Voraussetzung für den therapeutischen Erfolg und für den epidemiologischen Erfolg bei der Tuberkulose stets die Frühdiagnose, die Frühbehandlung und die Massenbehandlung sind. Hier setzen die Fürsorge-maßnahmen ein, hier sind durch eine Vereinigung ärztlicher und sozialer Maßnahmen die Früchte aktiven Eingreifens bei der Bekämpfung der Tuberkulose zu ernten. Nur durch soziale *und* ärztliche Maßnahmen ist die Zahl der Erkrankungen herabzusetzen und ist ein weiterer Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit zu erwarten. Durch die Schaffung einer einwandfreien Morbiditäts- und Krankenbestandsstatistik werden wir hoffentlich bald zu einer einwandfreien Beantwortung der Frage kommen, ob durch unsere ärztlich-therapeutischen Maßnahmen ein weiterer Rückgang der Tuberkulose zu erreichen ist und eine weitere Senkung der Sterblichkeitskurve unter den kritischen Punkt, also unter $7-8^0/_{000}$ Lungentuberkulose. Im Zusammenhang hiermit wären die Studien von GEISSLER heranzuziehen, die ja gerade für den statistischen Nachweis der Erfolge auf sozialem Gebiet bedeutsam geworden sind, sowie Untersuchungen über den Einfluß der Arbeitslosigkeit auf den Verlauf der Tuberkulosekurve.

Es ist natürlich vielfach versucht worden, Erfolgsstatistiken der einzelnen ärztlich-therapeutischen Maßnahmen aufzustellen. Im großen fehlt aus begreiflichen Gründen eine derartige Statistik, viele Einzelstatistiken leiden an dem Fehler der kleinen Zahl. Einige weitere Arbeiten sind aber doch so bedeutsam, daß ich kurz auf sie hinweisen möchte, vor allem auch deshalb, weil sie uns die Erfolge der modernen aktiven Therapie bei der Tuberkulose dartun. Nach R. HERRMANN waren von 530 offenen Tuberkulosen 213 = 40% primär für das *Pneumothoraxverfahren* geeignet. Bei 73, also etwa $\frac{1}{3}$ der an sich geeigneten Fälle, war diese Behandlung nicht möglich, weil vorher nicht sichtbare Verwachsungen vorhanden waren (26mal) oder der Patient die Behandlung ablehnte (26mal) oder *kein Kostenträger* vorhanden war (21mal!). Für die HERRMANNsche Statistik dienen aber diese 73 Fälle wegen ihrer Gleichartigkeit den anderen als Kontrollfälle. Von den übrigen dieser 140 Fälle fallen 15 für die Begutachtung aus, da sie aus der Fürsorge verschwunden sind. Von den verbleibenden 125 Pneumothoraxfällen sind 54 = 43,2% geheilt oder gebessert, 50 = 40% sind voll arbeitsfähig, 6 = 4,8% beschränkt arbeitsfähig und 22 = 17,6% arbeitsunfähig. Von den 73 Kontrollfällen aber sind voll arbeitsfähig nur 5 = 6,9%. Über diesen Erfolg der Pneumothoraxbehandlung hinaus konnte des weiteren festgestellt werden, daß der Behandlungserfolg lediglich von der Behandlungsdauer abhängt. Es fragt sich nun, wie groß der Prozentsatz der Lungentuberkulosen ist, die für eine *operative Behandlung* in Betracht kommen. Nach NISSEN gilt dies für etwa 10%, von denen der weitaus überwiegende Teil dem Pneumothoraxverfahren zufällt, während für andere operative Verfahren in erster Linie einseitige fibröse bzw. cirrhotische Formen des Leidens in Frage kommen. Hierbei handelt es sich fast ausnahmslos um chronisch Kranke, deren Mehrzahl Träger großer Kavernen sind. Die bestehende *Kaverne* bewirkt einmal die Gefahr der Erkrankung bisher noch gesunder Organe — also Minderung des sozialen Wertes des Kranken, Bedrohung seiner Existenz und der seiner Familie — andererseits ist sie eine ständige Infektionsquelle für die Umgebung und in epidemiologischer Hinsicht überaus bedeutungsvoll und

gefährlich. Diese Krankheitsformen führen ohne Behandlung zu einem chronischen Siechtum; meist lassen die Ausbreitung der Phthise, die Abnützung der Widerstandskraft und die Verschlechterung des Kreislaufes die Lebensaussichten bald fallen. Durch die Wahl zwischen den verschiedenen Kollapsverfahren (Plastik, Plombe, Exhairese) oder ihre Kombinationen kann man dem örtlichen und allgemeinen Krankheitszustand Rechnung tragen und durch diese verschiedenen Verfahren die Indikationsstellung bezüglich der Operationsmöglichkeit erweitern. Die *soziale Bedeutung der Ergebnisse thorakoplastischer Behandlung* ist durch die wachsende Erfahrung in der Indikationsstellung, in der Vor- und Nachbehandlung sowie durch die Verbesserung der Technik wesentlich gehoben worden und heute unbestritten. Nach NISSEN ist die Frühsterblichkeit nach der Operation gering geworden (vgl. die Tabellen in der Originalarbeit). Die Spätmortalität wird zwischen 10 und 20% angegeben. Nach der Statistik NISSENS, auf die verwiesen sei, geht hervor, daß in etwa 40% der Fälle, in 30 bzw. 72%, eine wesentliche Besserung bzw. ein sozialer Erfolg zu erzielen ist. Besonders eindrucksvoll ist die Vervollkommnung der operativen Behandlung bei Kranken mit tuberkulösen bzw. mischinfizierten Resthöhlen. Bei diesen konnte die Letalität durch Änderungen im technischen Vorgehen von nahezu 75% vor wenigen Jahren auf eine derzeitige Letalität von 25% herabgesetzt werden. So läßt sich das *Ergebnis chirurgischer Behandlung bei der Tuberkulose* dahin zusammenfassen (NISSEN), daß von chronisch Kranken mit schweren und schwersten Prozessen nach jahrelanger Behandlung schließlich durch den chirurgischen Eingriff etwa 60—70% dem sozialen Leben wiedergegeben werden. Aus diesem Ergebnis ist die Pflicht abzuleiten, für ein möglichst umfangreiches Kennenlernen der chirurgisch-plastischen Methoden und ihre entsprechende Anwendung Sorge zu tragen. Enge Zusammenarbeit zwischen Tuberkulosefürsorgeärzten, Allgemeinpraktikern, Internisten und Chirurgen ist anzubahnen. Vor allem ist fernerhin ein intensiveres Arbeiten der Fürsorge und gegebenenfalls Hospitalisierung gerade für die Kavernenträger im vorgeschrittenen Stadium des Leidens anzustreben.

In ähnlicher Richtung wie die Studien von NISSEN bewegen sich die Untersuchungen von ZADEK und SONNENFELD, die durch Versendung eines 23 Fragen enthaltenden Fragebogens an 259 mit *Kollapstherapie* behandelte Tuberkulose versucht haben festzustellen, in welchem Umfange die *wirtschaftliche Lage* des einzelnen Patienten den Grad und die Dauer des erzielten Behandlungseffektes mitbedingt. Nach den 150 verwertbaren Angaben, die sie erhielten, handelte es sich durchweg um Patienten der versicherten Bevölkerung mit einem Einkommen zwischen 50 und 350 RM monatlich. Etwa die Hälfte der bekannten Fälle mußte bereits drei Monate nach Anlage des Pneumothorax die Arbeit wieder aufnehmen. 80% der Fälle wurden voll arbeitsfähig. Aus dem Material entnehmen ZADEK und SONNENFELD, daß der Erfolg der chirurgischen Therapie weitgehend unabhängig ist von der wirtschaftlichen Lage des Kranken. Selbst wenn man diesen Schlußfolgerungen nicht in vollem Umfang beitrifft, geht aber aus der Studie dieser Autoren der große Erfolg der ärztlich-therapeutischen Maßnahmen hervor. Die Pneumothoraxbehandlung spielt für die Klinik der Tuberkulose eine sehr große Rolle, die auch durch die Statistiken vieler Kliniker so überzeugend klargestellt ist, daß gelegentliche gegenteilige Ansichten nicht mehr dagegen aufkommen können. Allerdings hat sich nach der Ansicht von

FRISCHBIER und KREMER die *soziale Bedeutung des Pneumothorax* doch nicht annähernd in dem gleichen Umfange wie die klinische auswirken können. Die Gründe hierfür liegen einmal in der bisher noch ungenügenden Organisation der Nachfüllungen und zweitens in dem Umstande, daß die Pneumothoraxkranken infolge ihrer wirtschaftlichen Notlage vorzeitig ihre Arbeit wieder aufnehmen müssen und so den bis dahin guten Erfolg der Pneumothoraxbehandlung vielfach zunichte machen. Es muß deshalb eine bessere Organisation der Nachfüllungen über ganz Deutschland gefordert werden, und von FRISCHBIER und KREMER wird zur Vermeidung der vorzeitigen Aufnahme der Arbeit ein etwa 1½jähriges Heilverfahren vorgeschlagen, das sich aus stationären und ambulanten Etappen zusammensetzen soll. Während der ambulanten Etappen wäre den Kranken eine „Heilunterstützung“ zu gewähren, wobei auf die Vermeidung des Ausspruches „Rente“ aus naheliegenden Gründen besonderer Wert gelegt wird. Es wird die bestimmte Erwartung von diesen Autoren ausgesprochen, daß das von ihnen vorgeschlagene Verfahren auch für die Versicherungsträger tragbar sei.

Es dürfte zu erreichen sein, daß durch die Vermehrung der Heilungen und durch eine Verbesserung der Letalitätsziffern eine Verminderung der Seuchenherde erfolgt, die wiederum eine Verminderung der Erkrankungsfälle zur Folge hat. Mit A. FLATZECK-HOFBAUER (4) stimme ich überein, daß die Abnahme der Erkrankungen an offener Lungentuberkulose ein Erfolg der Tuberkulosefürsorge ist, wenn er die für die letzten Jahre geltenden Ziffern zugrunde legt. Hingewiesen sei auf die Daten der Stettiner Fürsorgestelle aus dem Jahre 1930 (zit. nach FLATZECK, 4, S. 93), wonach die Ziffer für die Neuerkrankungen an offener Lungentuberkulose von 11,7 im Jahre 1929 bzw. 12,1 im Jahre 1928 auf 10,2⁰/₀₀₀ im Jahre 1930, die Mortalitätsziffer für Lungentuberkulose auf 7,7 und die Bestandsziffer für die offenen Lungentuberkulösen auf 27,5⁰/₀₀₀ heruntergegangen ist. Diese Zahlen sind in der folgenden Tabelle 33 zusammen-

Tabelle 33. Aus den Jahresberichten der Stettiner Tuberkulosefürsorgestelle. (Nach A. FLATZECK-HOFBAUER, 4, S. 68, Tabelle 5.)

Jahr	Einwohnerzahl	Zugänge an offener Tuberkulose		Mortalität Lungentuberkulose		Bestand an Offentuberkulösen	
		absol.	‰	absol.	‰	absol.	‰
1925	257 000	396	15,4	276	10,7	869	33,8
1926	261 000	322	12,3	264	10,1	864	33,1
1927	266 000	327	12,3	245	9,2	787	29,6
1928	268 800	326	12,1	246	9,2	817	30,4
1929	270 000	317	11,7	225	8,3	859	31,8
1930	—	—	10,2	—	7,7	—	27,5

Anmerkung: Die Zahlen sind für 1930 von mir nach den Angaben von A. FLATZECK-HOFBAUER (4, S. 93), die dieser Autor wieder von BRAEUNING erhalten hatte, in die Tab. 33 eingesetzt worden.

gestellt worden. Die Abnahme der Neuerkrankungen an offener Lungentuberkulose ist nach einer Durchsicht der Tabelle nicht zu bezweifeln und mit A. FLATZECK kann die Ansicht viel Boden gewinnen, daß man in der Tat von diesem neuen Ruck zum günstigen in der Tuberkulosebewegung ein

„*Ingangkommen der Wechselwirkung* von Bestand-Mortalität-Morbidität, . . . , mit großer Bestimmtheit erwarten darf!“ (4, S. 96).

Trotz der großen statistischen Schwierigkeiten, die einer einwandfreien Beurteilung der Auswirkungen ärztlich-therapeutischer Maßnahmen anhaften und die die Beurteilung des Einflusses dieses ärztlich-therapeutischen Faktors am Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit so überaus erschweren, dürfte aus den vorstehenden Darlegungen resultieren, daß heute bereits der Therapie im Kampfe gegen die Tuberkulose eine überragende Stellung eingeräumt werden darf und daß sich heute der Erfolg der therapeutischen Maßnahmen tatsächlich auch an dem Rückgang der Tuberkulosesterblichkeits- und Erkrankungsziffern auswirkt. Für die vergangenen Jahrzehnte ist allerdings dieser Einfluß von geringerer Bedeutung als für die Jetztzeit, wenn auch — wie die Osloer Ziffern nach ROESLE beweisen — für die Jahrzehnte dieses Jahrhunderts statistisch verwertbare Zahlen in diesem Sinne sprechen. An dem gewaltigen Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit im 19. Jahrhundert dürfte jedoch der ärztlich-therapeutische Faktor von relativ untergeordneter Bedeutung sein, auch dürfte er für den Verlauf gerade der deutschen Kurve und für das abweichende Verhalten der deutschen Kurve gegenüber allen anderen außerdeutschen keinerlei maßgebende Rolle spielen. Jedoch wird man auch bei diesen Darlegungen immer vorsichtig sein müssen, da man die Erfolge der Therapie bei der Tuberkulose nicht scharf von den Maßnahmen der Folgen der Prophylaxe trennen können. Beide sind eng miteinander verbunden und stehen in enger Wechselwirkung. Unsere prophylaktischen Maßnahmen werden ebenso die Morbiditäts- und Letalitätsziffern günstig beeinflussen können, wie es durch die ärztlich-therapeutischen Maßnahmen der Fall ist und andererseits werden diese Methoden durch Ausschaltung der Infektionsquellen gleichfalls wie die prophylaktischen Bestrebungen durch Herabsetzung der Zahl der Infektionsquellen in der Lage sein, die Zahl der Ansteckungen zu vermindern. So arbeiten therapeutische und prophylaktische Methoden auf dem Gebiete der Tuberkulose stets Hand in Hand und eine scharfe Trennung der Erfolgsstatistiken auf diesem Gebiete ist nicht ohne weiteres zulässig.

IX. Arbeit, Erfolge und weitere Erfolgsaussichten der Tuberkulosefürsorge für die Bekämpfung der Tuberkulose und ihr Anteil an dem Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit.

Der Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit ist in einem außerordentlich großen Ausmaße in den letzten Jahrzehnten vor sich gegangen. Etwa seit der Jahrhundertwende sind umfangreiche und weitreichende Fürsorgemaßnahmen im Kampfe gegen die Tuberkulose durchgeführt worden, deren Erfolge und deren Auswirkungen uns beschäftigen müssen. An dem Rückgang der Tuberkulose in diesem Jahrhundert könnte ja gerade die Mitbeteiligung der Fürsorgearbeit maßgebend beteiligt sein und es könnten die von ihr ausgehenden Methoden und Einrichtungen sein, die den günstigen Einfluß der Industrialisierung, Urbanisierung und der Besserung der hygienischen Situation weitester Bevölkerungsmassen noch erheblich stützen.

1. Organisation und Ausbau der Tuberkulosefürsorge.

Eine wirksame Bekämpfung dieser Infektionskrankheit kann naturgemäß erst dann erfolgreich durchgeführt werden, wenn der Erreger, seine Eigenschaften, die Übertragungsmöglichkeiten usw. bekannt sind, und es konnten auch gerade im Kampf gegen die Tuberkulose eine große Reihe von Bekämpfungsmaßnahmen erst eingesetzt werden, als man seit der Großtat ROBERT KOCHS den Tuberkelbacillus, seine Lebensbedingungen und seine Lebensäußerungen kennen gelernt hatte. Allerdings war durch BREHMER und DETTWEILER das *Heilstättenverfahren* bereits in die Therapie und in die Bekämpfung der Tuberkulose mit Erfolg eingesetzt worden, das in der Folgezeit einen außerordentlichen Aufschwung nahm und in Deutschland geradezu im Mittelpunkt der Tuberkulosebekämpfung und -therapie stand. Von französischer Seite wird auch heute noch im Hinblick hierauf geradezu von dem „deutschen Verfahren“ gesprochen. Es ist ja allgemein bekannt, daß heute statt dessen die *Tuberkulosefürsorgestellen* im Mittelpunkt der gesamten Tuberkulosebekämpfung stehen. Eingeschaltet sei hier, daß sich nicht ohne eine gewisse Schuld der verantwortlichen Ärzte und Sozialhygieniker das Heilstättenwesen in einer Krise befindet. Wenn man auch niemals die Heilstätte aus der Tuberkulosetherapie wieder herausnehmen möchte, so hat man doch andererseits rein zahlenmäßig ihre Bedeutung überschätzt und es ist vielen Autoren zuzustimmen, daß die Zahl der heute für Tuberkulosekranken in Heilstätten zur Verfügung stehenden Betten zu groß ist. Beispielsweise gibt H. DENKER eine Aufstellung der für die Tuberkulosekranken in den Jahren 1928—1931 verfügbar gemeldeten Betten, aus der sich ergibt, daß die Zahl der freien Betten in den letzten Jahren ständig zugenommen hat, während die Zahl der behandelten Versicherten in den Jahren 1926—1930 ständig zurückgegangen, der Kostenaufwand aber erheblich gestiegen ist. In den letzten Jahren sind aber immer noch Anstalten gebaut worden, während ein Teil der schon bestehenden Heilstätten bereits unzureichend belegt war. Da nun plötzlich überall gespart werden soll, besteht die große Gefahr, daß der Bogen nun nach der anderen Seite überspannt wird und daß die Abbaupsychose, die seit längerer Zeit die gesamte Wirtschaft ergriffen hat, unsere sozialhygienischen Einrichtungen ernstlich zu bedrohen beginnt. Die Bedeutung der Tuberkuloseheilstätten für die Therapie der Tuberkulose ist unbestritten und braucht in vorliegender Arbeit nicht im einzelnen erörtert werden. Immerhin muß betont werden, daß sich in den letzten Jahren hier bedeutsame Änderungen ereignet haben. Die Diagnostik und die konservative Behandlung waren früher die beherrschenden Faktoren bei der Tuberkulosebekämpfung und auch der Ausbau der Fürsorge und der Heilstätte standen unter ihrem Einfluß. Die moderne Entwicklung besonders der aktiven Therapie bringt gewisse organisatorische Änderungen mit sich. Das in der Stadt oder an ihrer Peripherie gelegene *Spezialkrankenhaus* mit allen neuzeitlichen Einrichtungen wird dabei die Hauptrolle spielen müssen und mit der außerhalb befindlichen Heilstätte in Verbindung stehen, wo hauptsächlich diejenigen Kranken unterzubringen sind, bei denen eine aktive Therapie (Pneumothorax) in Frage kommt. Für die neuerdings in großer Zahl vorhandenen, ambulant zu behandelnden Kranken sind die Spezialkrankenhäuser oder Spezialabteilungen in Anspruch zu nehmen oder nach dem Vorschlag französischer Tuberkuloseärzte in großen Städten

speziell dafür eingerichtete Ambulatorien einzurichten, ein Vorschlag, der unseres Erachtens für Deutschland überflüssig ist.

Die *Fürsorgestellen* stehen heute im Mittelpunkt der ganzen Tuberkulosebekämpfung: sie haben in den meisten Fällen die Diagnose zu stellen, sie haben die Sorge für die Erkrankten, für die Unterbringung in Heilstätten oder Krankenhäusern, sie treiben aktive Seuchenprophylaxe, schützen Gefährdete, erforschen die Infektionsquelle, verringern die Ansteckungsmöglichkeiten und leisten Aufklärungsarbeit im Volke. Es brach sich im Kampfe gegen die Tuberkulose bald die Erkenntnis Bahn, daß mit der Therapie allein eine Volkskrankheit wie die Tuberkulose nicht erfolgreich zurückgedrängt werden konnte und die damit anbrechende zweite Phase der Tuberkulosebekämpfung — nach der ersten in Form der Heilstättenbewegung — ist charakterisiert durch die Errichtung von Fürsorgestellen. Es war nicht im Jahre 1904 durch PÜTTER, wie H. REPLOH meint, sondern im Jahre 1887 durch PHILIP in Edinburg, wo die erste Fürsorgestelle errichtet wurde. Mit dem Jahre 1891 und dann um die Jahrhundertwende begannen in mehreren Ländern praktisch gleichzeitig Fürsorgestellen zu entstehen, die die gesamten sozialhygienischen, sozialfürsorgereichen und heilfürsorgereichen Maßnahmen im Kampfe gegen die Tuberkulose in Gang bringen sollten, wenn sie auch derzeit meistens sich an der Sorge um den Kranken erschöpften, ohne weitergehende Fürsorgetätigkeit zu leisten. Mit H. SCHMIDT ist festzustellen, daß seit einigen Jahren in Deutschland das dritte Stadium der Tuberkulosebekämpfung seinen Anfang genommen hat, nämlich die Umstellung der durch Wohltätigkeit und Planlosigkeit charakterisierten Einrichtungen des obigen 2. Stadiums und die Verallgemeinerung der Grundsätze einer planvollen, organischen, rationalen, sozialhygienischen Tuberkulosebekämpfung, wie sie bereits seit der Jahrhundertwende von einer Anzahl gut geleiteter Gemeinden und Vereine verwirklicht worden ist. Denn es muß darauf hingewiesen werden, daß von 1901 im Jahre 1925 in Deutschland vorhandenen Fürsorgestellen nur 457, also ungefähr der vierte Teil, als ausreichend im Sinne der modernen Tuberkulosebekämpfung angesehen werden konnten. H. REPLOH gibt in einer genauen Statistik die Zahl der Fürsorgestellen auf je 1 000 000 Einwohner an, woraus zu ersehen ist, daß eine erfreuliche Zunahme der Fürsorgestellen seit der Beendigung des Krieges zu verzeichnen ist, wenn auch scharfe Unterschiede für die einzelnen Länder und besonders auch der einzelnen Provinzen festzustellen sind. Mit Recht betont H. REPLOH, daß aber die Zahl der Fürsorgestellen noch kein richtiges Bild über ihren Wert und über ihre Bedeutung für die Tuberkulosebekämpfung abgebe. Bereits JÖTTEN (1) hat in seiner großen Untersuchung über die Fürsorgestellen aus dem Jahre 1920 feststellen können, daß ein großer Prozentsatz der in Deutschland vorhandenen Fürsorgestellen keineswegs den notwendigen Anforderungen entsprach. Die weitergehende Aufteilung der Fürsorgestellen im Sinne der vom deutschen Zentralkomitee angegebenen drei Klassen ist von H. REPLOH im einzelnen durchgeführt worden und es ist aus den von ihm mitgeteilten Tabellen ersichtlich, daß in fast allen deutschen Staaten die Zahl der Hilfsfürsorgestellen sowohl absolut als auch relativ zugenommen hat. Es dürfte ein Ausbau des Fürsorgestellenwesens in der Art erfolgt sein, daß größere Fürsorgestellen zu einer großen Zentralstelle zusammengefaßt worden sind und daß dafür kleinere Zweig- oder Hilfsfürsorgestellen eingerichtet wurden. Hierdurch wird zweifellos ein plan-

mäßigeres Arbeiten in der Tuberkulosebekämpfung erreicht werden. Mit diesem Wechsel in der Organisation und mit diesem organisatorischen Ausbau hat sich auch ein Wechsel bei den Trägern der Fürsorgestellen vollzogen, die fast überall die Kommunen oder nur vereinzelt eine Verbindung von Staat, Bezirk, Kreis und Kommune sind. Damit ist in den Nachkriegsjahren gegen die Tuberkulose eine sehr weitreichende Organisation von Fürsorgemaßnahmen eingerichtet worden, die vor allem in einem Ausbau der Fürsorgestellen besteht, die in einem engen Netz über das ganze Reich verteilt sind.

Von verschiedenen Seiten sind gegen die bestehenden Einrichtungen, vor allem gegen das Heilstätten- und Fürsorgewesen, im Kampfe gegen die Tuberkulose kritische Äußerungen gefallen. So meint HOLMDAHL, daß weder die Tuberkulosefürsorgestelle noch die Heilstätten ihre Aufgaben erfüllt haben. In den Heilstätten wurden seit dem Aufkommen der Lehre von der primären Spitzenaffektion viele Plätze mit Personen belegt, die zwar die physikalischen Zeichen einer Spitzenaffektion aufwiesen, ohne aber eigentlich lungenkrank zu sein. Hingegen wurden Leute mit ausgesprochener und fortgeschrittener Phthise abgewiesen, die zu Hause in den ungünstigsten Verhältnissen dahinsiechten und die Tuberkulose weiterverbreiteten. Die Fürsorgestellen waren der Aufgabe, die Frühdiagnose zu stellen, nicht gewachsen, da sie nicht über den erforderlichen Laboratoriumsapparat verfügten, denn es fehlten Röntgenapparate, bakteriologische und mikroskopische Untersuchungsmöglichkeiten usw. Diese Mängel müssen erst beseitigt werden und die Ambulatorien müssen so ausgestattet sein, daß sie vor allem zur Stellung der Frühdiagnose geeignet sind. Da gerade in den Ambulatorien außerdem Angaben über die sozialen, wirtschaftlichen Verhältnisse des Kranken und über seine Familie vorliegen, so müssen die Heilstätten hauptsächlich von hier aus belegt werden, wobei vor allem behandlungsbedürftige Lungentuberkulose, nicht aber Tuberkuloseverdächtige aufgenommen werden müssen. In organisatorischer wie auch in klinischer und fürsorglicher Hinsicht sind weitere Verbesserungen erforderlich (RÖDER), so werden *Arbeitsgemeinschaften* von Versicherungsträgern, Stadt- und Wohlfahrtspflege gefordert, wie sie übrigens an verschiedenen Orten bereits bestehen (z. B. Heidelberg: Tuberkulosekrankenhaus Rohrbach, Vorstand: Prof. Dr. FRAENKEL). Aufgaben dieser Arbeitsgemeinschaften sollen sein die Gründung oder Beteiligung an Einrichtungen der offenen, geschlossenen und halboffenen Fürsorge, die Ausbildung und Fortbildung von Ärzten und Schwestern und die vorbereitende Arbeit für gesetzliche Maßnahmen. Im einzelnen finden sich wichtige Angaben über die Aufgaben einer Tuberkulosefürsorgestelle bei KAYSER-PETERSEN (4) und über die Zusammenarbeit von geschlossener und offener Fürsorge bei der Tuberkulose bei BALLIN sowie ULRICI.

Aus wirtschaftlichen Gründen sind in den einzelnen Ländern Deutschlands *Tuberkulosesprechtage* eingerichtet worden, so von Heidelberg aus für Nordbaden in voll eingerichteten kleineren Fürsorgestellen auf dem Lande und für Bayern auf Veranlassung des Innenministeriums gemeinsam mit der Tuberkulosefürsorgestelle München und der Landesversicherungsanstalt Oberbayern, die die Organisation größtenteils finanziert. Die Sprechstage werden jeweils in Krankenhäusern (oder auch in den Fürsorgestellen in einzelnen Orten Badens) abgehalten. Nach einem Bericht von SCHERMAN über die bayerischen Verhältnisse ersehen wir, daß dort im Jahre 1930 90 derartige Sprechstage

abgehalten wurden mit einer Zahl von 5966 Durchleuchtungen und einer durchschnittlichen Frequenz von 66. Von den 9419 Untersuchungen der beiden Jahre 1929 und 1930 sind von ärztlicher Seite 5885 Patienten überwiesen worden, ein Beweis für die Möglichkeit eines reibungslosen Zusammenarbeitens zwischen dem frei praktizierenden Arzt und den Fürsorgestellten. Offene Tuberkulosefälle wurden unter diesem Material 1929 in 7,7% und 1930 in 5,8% aller Erstuntersuchungen festgestellt. Etwa $\frac{1}{3}$ dieser Fälle, also ein großer Teil, war vorher unerkannt gewesen. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang noch, daß bei Eröffnung des Sprechtages in einem Orte die umwohnenden Ärzte zu einem erläuternden Vortrag zusammengerufen werden. Außerdem wird jedem Arzt ein Merkblatt überreicht, das alle vorbereitenden Maßnahmen für den Sprechtag enthält und in dem auch besonders auf die Schwierigkeiten der ländlichen Fürsorge hingewiesen wird.

Eine überaus schwierige Frage stellt in der praktischen Arbeit des Fürsorgewesens und in der Tuberkulosebekämpfung das Problem der *Zwangsabsonderung* Tuberkulöser dar (vgl. S. 121, 133). Im Saargebiet hat man nach KREUSER und DEUSTER hiermit keine praktisch günstigen Erfahrungen gemacht. Nach LANDAU müssen für die Zwangsasylierung geschlossene Stationen etwa in jedem Regierungsbezirk geschaffen werden, da die gewöhnlichen Krankenanstalten hierfür nicht besonders geeignet sind. KRUTZSCH sieht sogar statt dessen die Unterbringung derartiger Fälle am liebsten in einer geeigneten Gefangenenanstalt und übrigens sind ja auch nach KALLWEIT eine ganze Anzahl von Strafanstalten schon jetzt mit den erforderlichen Einrichtungen versehen. Das wichtigste Vorbild für die Zwangsabsonderung stellt bekanntlich Amerika dar. Bei den *Sanierungsmethoden*, die in Amerika in die Praxis eingeführt sind, wird zwischen freundlicher Schlichtung, Besuch des Quarantänebeamten, Plakatierung und zwangsweiser Hospitalisierung unterschieden. Die freundliche Schlichtung wird in etwa 95% der Fälle erreicht, sie führt entweder zur Unterbringung des Kranken in einem Sanatorium oder in einer Wohnung, wo keine Kinder sind bzw. zur Unterbringung der Kinder in einem Präventorium, bei Freunden oder Verwandten oder in einem sonstigen Heim. Ist der Fall unzugänglich, ist also die freundliche Schlichtung erfolglos verlaufen, dann treten die Zwangsmaßnahmen in Kraft und der Gesundheitskommissar tritt in Aktion. Versagt auch dieser, so kann in den Fällen, wo nicht durch die Anwesenheit von Kindern eine Zwangshospitalisierung erforderlich erscheint, aber durch Nachlässigkeit des Kranken gesundheitliche Interessen bedroht sind, die Plakatierung erfolgen. Die zu isolierende Wohnung wird mit einem deutlich sichtbaren Plakat versehen, das in schwarzer Schrift die Worte enthält: „Tuberkulose. Fernhalten“. Schließlich tritt bei der Zwangshospitalisierung der Gesundheitskommissar wieder in Tätigkeit, ein Krankenwagen wird zur Wohnung geschickt und der Patient wird, wenn nötig mit Gewalt, zum Hospital gebracht. Hier bleibt der Patient, bis die häuslichen Einrichtungen getroffen sind, wie sie vom Gesetz verlangt werden. Bei der Entlassung des Kranken aus dem Sanatorium erhält die Fürsorge von der bevorstehenden Entlassung rechtzeitig Mitteilung. So lange noch Kinder in der Wohnung sind, darf der Kranke nicht in die Wohnung zurückkehren, sondern muß im Sanatorium bleiben, bis die Kinder entfernt sind. Nach den Mitteilungen LANDAUS über die amerikanischen Erfahrungen gab es zunächst nach Inkrafttreten des Gesetzes

beträchtliche Schwierigkeiten; heute aber sollen Publikum und Ärzte von der Notwendigkeit der Maßnahmen überzeugt sein (vgl. auch Abschnitt IX, 6 und IX, 7. S. 133 f.).

In seinem vollen Umfange konnte sich der Fürsorgegedanke in Deutschland und auch in den meisten anderen zivilisierten Ländern praktisch erst durch die besonderen Aufgaben der Kriegs- und Nachkriegszeit durchsetzen. A. FRAENKEL (2) hat für die Aufgaben nach dem Kriege auf dem Gebiet der Tuberkulosebekämpfung die allgemeine Annahme des folgenden Organisationsplanes propagiert: „*Die Heilstätten ohne Rücksicht auf die Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit allen heil- und besserungsfähigen ernstlich Kranken! Erholungsheime und kurzfristige Kuren für alle nur leicht Kranke! Für Schwerkranke mit geringer Aussicht auf Besserung Tuberkulosekrankenhäuser! Strenge Auswahl der Kranken durch Fachärzte in Beobachtungsstationen!*“ Und auch die von A. FRAENKEL (1) aufgestellte Organisation der Tuberkuloseabwehr aus dem Jahre 1927 hat auch heute noch in vollem Umfange ihre Geltung. Die für die Lebensverlängerung der Kranken, für die Erhaltung und für den Wiedergewinn ihrer Arbeitsfähigkeit, für die Heilung und für die Bekämpfung der Tuberkulose als Volkskrankheit entscheidenden Aufgaben können nur gelöst werden

„1. durch eine wirkliche, nicht nur formale Interessierung und *Mitarbeit der deutschen Ärzteschaft*;

2. durch fachärztlich geleitete, sozialen Zwecken und der klinischen Forschung dienende *Fürsorgestellen*; besser keine als diesen Forderungen nicht entsprechende.

3. Als Ergänzungen dieser offenen Fürsorge: *Tuberkulosekrankenhäuser* und *Heilstätten*; jene, in der Nähe der großen Städte gelegen, übernehmen ohne Wartezeit jeden Behandlungsbedürftigen und asylieren die Schwerkranken, diese, klimatisch und landschaftlich bevorzugt, erhalten nach entsprechender Vorbegutachtung die therapeutisch besonders günstig beeinflussbaren Kranken.

4. Die für leitende Stellungen in Betracht kommenden Ärzte sollten allgemein-medizinisch vorgebildet sein und die verschiedenen Institute der Tuberkulosebekämpfung durchlaufen haben.

5. Demzufolge hat dieser notwendige Um- und Ausbau der Tuberkulosefürsorge und -bekämpfung zur Voraussetzung, daß mit dem System des Nebeneinander öffentlicher und privater Bestrebungen endgültig und restlos gebrochen wird und daß alle ohne Rivalität sich zusammenschließen, die ärztlichen Einrichtungen so gut wie die ihrer Kostenträger“.

2. Die Erfassung der Tuberkulösen und der Infektionsquellen.

Besondere Schwierigkeiten bestehen hinsichtlich der klinischen Diagnostik bezüglich der Frühdiagnose, der richtigen Diagnose des akuten Beginnes des tuberkulösen Schubes in jenen Fällen, in welchen überhaupt Krankheitserscheinungen verursacht werden. Da diese meist zur Diagnose einer grippösen Erkrankung Veranlassung geben, so ist heute der Standpunkt berechtigt, bei jeder sporadisch auftretenden Grippeerkrankung an Tuberkulose zu denken. Die Prognose jeder Erkrankung, auch, und gerade der Tuberkulose, ist um so günstiger, je frühzeitiger sie erkannt wird. Bei ansteckenden Krankheiten und speziell wieder bei der Tuberkulose kommt nun noch hinzu, daß *frühzeitiges Erkennen gleichbedeutend mit einem rechtzeitigen Schutz der Umgebung vor*

Ansteckung ist unter der Voraussetzung, daß die Erkrankung entdeckt wird, ehe sie offen ist. Nach BRAEUNING (7) versagt hier die ärztliche Kunst fast vollkommen, denn nur etwa 15—25% aller Offentuberkulösen werden schon als geschlossene Lungentuberkulose erkannt (BRAEUNING, BÄR, KAYSER-PETERSEN). Hier werden also die *Schwierigkeiten der fürsorglichen Erfassung* deutlich erkennbar, hier liegen die Keime weiterer fruchtbarer und erfolgreicher Arbeit im Kampfe gegen die Tuberkulose und gerade auch von diesem Gesichtspunkte aus scheint die Möglichkeit vorzuliegen, noch weiter und erfolgreich am Rückgang der Tuberkuloseerkrankungs- und Sterblichkeitsziffern zu arbeiten. Noch bei der Bearbeitung des preußischen Tuberkulosegesetzes im Jahre 1923 (KÖNIG, JÖTTEN) glaubte der Gesetzgeber, die Erfassungsfrage durch die Meldepflicht der Ärzte lösen zu können (H. SCHMIDT). Diese Auffassung ist inzwischen als längst veraltet aufgegeben worden. Zwar wird die Meldepflicht in vielfacher Hinsicht ihren Wert behalten, *jedoch ist die Fürsorge bestrebt, heute in erster Linie durch eigene Arbeit an frische Fälle heranzukommen.* In dieser Hinsicht sprechen auch die Feststellungen von JÖTTEN und REPLOH. Zwar konnte JÖTTEN im Jahre 1927 im allgemeinen feststellen, daß die Erfassung der Tuberkulösen nach Einführung des Preußischen Tuberkulosegesetzes besser geworden war, jedoch konnte nicht entschieden werden, ob diese bessere Erfassung nicht auch ohne Gesetzgebung hätte erreicht werden können und ob sie nicht allein schon auf den Ausbau der Fürsorgestellen mit besserer Aufklärung der Bevölkerung zurückgeführt werden konnte. Die Fortführung dieser Untersuchungen JÖTTENS durch REPLOH zeigt nun — und ich entnehme seiner Arbeit die Tabelle 34 —

Tabelle 34. Gemeldete Erkrankungen an Tuberkulose auf 10 000 Einwohner. (Nach H. REPLOH.)

	1924	1925	1926	1927	1928	1929	1930	1931
Ostpreußen, Grenzmark	9,7	11,7	13,35	9,05	8,55	7,36	8,4	6,9
Berlin	14,3	18,6	17,6	18,6	16,1	15,0	14,4	14,3
Brandenburg	7,8	8,8	10,8	8,01	9,71	8,6	7,96	7,9
Pommern	9,9	9,8	9,5	8,87	8,95	9,62	8,24	7,8
Niederschlesien	10,2	8,4	9,8	10,6	8,59	8,82	8,76	8,35
Oberschlesien	—	—	—	8,8	9,04	10,8	8,96	8,6
Sachsen	7,2	8,0	8,4	6,81	6,87	6,52	6,41	6,2
Schleswig	9,6	9,7	10,5	10,3	9,82	8,94	8,55	7,7
Hannover	6,1	5,9	7,3	7,37	7,7	7,6	7,34	6,0
Westfalen	13,6	13,5	12,1	8,91	8,31	7,49	7,79	6,9
Hessen-Nassau	6,8	8,2	9,5	8,12	7,3	7,0	7,15	7,0
Rheinland	11,8	12,1	10,8	10,55	9,0	8,28	8,68	8,1

daß durch das Preußische Tuberkulosegesetz eine Besserung in der Erfassung der Tuberkulösen kaum eingetreten ist. Die Meldeziffern, die etwa 1 Jahr nach Einführung des Gesetzes ihren höchsten Stand erreicht hatten, sind bald wieder gesunken. Gegenüber den standesamtlichen Meldungen der Tuberkulosesterbefälle besteht bei den sanitätspolizeilich Gemeldeten ein Defizit von etwa 34% (H. REPLOH). Ohne Zweifel ist hiermit eine gewisse *Minderbewertung der Meldepflicht* eingetreten. Es resultiert hieraus jedoch nicht, daß damit die Mithilfe der Ärzte weniger wichtig geworden ist. Ihre Aufgaben haben sich geändert: Neben der Meldepflicht muß ihnen nahegelegt werden, alle

verdächtigen Fälle, unklare Erkrankungen, Fälle von protrazierter epidemischer Grippe und von sporadischer Grippe der Fürsorgestelle oder einem Lungenspezialarzt zur Nachprüfung der Diagnose zu überweisen.

Das rechtzeitige Auffinden der Lungentuberkulose ist damit zu einer der wichtigsten Aufgaben der Tuberkulosebekämpfung geworden und ohne Zweifel ist durch die Bemühungen in dieser Richtung schon erhebliches zur Auffindung neuer Fälle, zur Abdichtung von Infektionsquellen und damit zum Rückgang der Tuberkulose beigetragen worden. Wie kann man nun in dieser Hinsicht zu weiteren Erfolgen kommen? Zunächst sei der eine Gesichtspunkt kurz behandelt, daß mit BRAEUNING u. a. nur etwa 20% aller Offentuberkulösen schon als geschlossene Lungentuberkulose erkannt werden. Folgende Möglichkeiten des Versagens ärztlicher Kunst gibt es hierfür nach BRAEUNING (7): 1. Die offene Tuberkulose beginnt in 70—85% der Fälle als offene Tuberkulose, ohne vorher geschlossen zu sein. Über diese Frage liegen exakte Kenntnisse scheinbar noch nicht vor; BRAEUNING meint aber, daß bei weitem nicht alle diese 70—85% von Anfang an offen waren. 2. Der Tuberkulöse kommt zwar rechtzeitig zum Arzt, wird aber nicht rechtzeitig erkannt. Für die Richtigkeit dieser Möglichkeiten liegen zahlreiche Beweise vor. BRAEUNING bringt einige Übersichtstabellen, die die Häufigkeit von Fehldiagnosen zeigen. Ich möchte nur kurz einige Zahlenreihen anführen. Nach HOLLMANN in Berlin und REDEKER in Mansfeld zeigt sich die erschütternde Tatsache, daß 99,5% aller Diagnosen falsch waren. Nach weiteren Untersuchungen von HOLLMANN an 2677 kassenärztlichen Diagnosen zeigte sich, daß von 392 Fällen, bei denen eine Lungentuberkulose angenommen wurde, nur 67% tuberkulös waren, zählt man die 357 Fälle von „Lungenspitzenkatarrh“ hinzu, dann bekommt man nur 48% tatsächlicher Tuberkulöser, also 52% Fehldiagnosen. Andererseits fanden sich nach HOLLMANN unter 1843 nicht als tuberkulös bezeichneten 21% Tuberkulöse und 10% Offentuberkulöse! Die Allgemeine Ortskrankenkasse Berlin (Jahresbericht 1928) ließ die Diagnosen der Fachärzte nachprüfen und konnte feststellen, daß von 1454 „Lungentuberkulösen“ nur 55% an nachweisbarer Lungentuberkulose litten, von 563, bei denen andere Bezeichnungen der Lungenerkrankung gewählt waren, litten aber 52% an Tuberkulose! Diese Beispiele mögen genügen, sie tun dar, daß die Ursache dieser vielen Fehldiagnosen in den folgenden Punkten liegt (BRAEUNING): a) Die beginnende Tuberkulose macht durchaus keine typischen Beschwerden oder sie macht überhaupt keine Beschwerden oder sie „maskiert sich“. b) Die beginnende Tuberkulose kann in der Regel nicht mit Klopfen und Horchen festgestellt werden, sondern nur mit dem Röntgenapparat.

„Die Tuberkulose wird nicht gehört, sondern gesehen“ (HOFBAUER). „Es ist ein Kunstfehler, ohne Röntgenuntersuchung zu sagen, daß eine Lunge gesund sei. Es ist ein Kunstfehler, eine Röntgenuntersuchung nicht vorzunehmen, wenn der Verdacht auf Tuberkulose besteht. Es ist ein Kunstfehler, bei einer Erkrankung der Atmungsorgane, die 3 Wochen und länger subjektive und objektive Erscheinungen macht, keine Röntgenuntersuchung zu veranlassen. Es ist ein Kunstfehler, einen Kranken, der in den letzten Jahren wiederholt an Erkrankungen der Atmungsorgane litt, nicht mit Röntgenstrahlen zu untersuchen, auch wenn die einzelne Erkrankung kürzere Zeit als 3 Wochen dauerte. Es ist ein Kunstfehler, wenn ein Arzt einen Kranken, der über irgendwelche Beschwerden von seiten der Lunge klagt, gesund schreibt, ohne eine Röntgenuntersuchung veranlaßt zu haben“ [BRAEUNING (7)].

Und schließlich ist als dritte Möglichkeit anzugeben, daß der Tuberkulöse zu spät zum Arzt kommt. Sicherlich werden viele Tuberkulöse zu spät

aufgefunden, weil sie keine Beschwerden haben und deshalb den Arzt nicht aufsuchen. In größerem Umfange sind derartige Beobachtungen erst seit wenigen Jahren erhoben worden, nachdem durch Fürsorgestellten Umgebungs- und Reihenuntersuchungen in größerem Umfange durchgeführt worden sind, worüber wir die folgenden Beobachtungen kurz angeben möchten.

Man muß mit BRAEUNING drei Gruppen derartiger Untersuchungen voneinander unterscheiden:

I. *Umgebungsuntersuchungen*, d. h. Untersuchungen von Menschen, die in nächster Umgebung Offentuberkulöser leben, und zwar a) in der Familie, b) außerhalb der Familie.

II. *Reihen- oder Gruppenuntersuchungen*, d. h. Untersuchungen von Bevölkerungsgruppen, z. B. Studenten, Soldaten, Fortbildungsschülern usw.

III. *Einzeluntersuchungen*, d. h. Untersuchungen „lungengesunder“ Einzelpersonen, die aus irgendwelchen Gründen den Arzt aufsuchen.

a) Umgebungsuntersuchungen.

Über die Technik der *Umgebungsuntersuchungen* und über ihre bisherigen Ergebnisse ist das folgende zu berichten. Für diese Untersuchungen kommen zunächst nach BRAEUNING die folgenden Personengruppen in Betracht: a) *Alle* Angehörigen (vom Säugling bis zum Greis) der Offentuberkulösen müssen fortlaufend mit Röntgenstrahlen überwacht werden. Die Häufigkeit der Untersuchung richtet sich nach dem Grad der Gefährdung (Infektiosität der Ansteckungskranken, hygienische Situation, Alter der Exponierten). Die Häufigkeit der Untersuchung schwankt zwischen einmal im Jahre und einmal in 1 bis 2 Monaten. b) Das Pflege- und Dienstpersonal, das mit ansteckenden Tuberkulösen zu tun hat, müßte beim Eintritt in den Dienst, später jeden 4. Monat und bei der Entlassung geröntgt werden (Ansprüche auf Entschädigung, Berufskrankheit, Aufbewahrung der Photographien!). c) Alle Kinder einer Klasse, die ein tuberkulöser Lehrer unterrichtete oder in der sich ein tuberkulöser Mitschüler befand (Untersuchung sofort nach Entdeckung des Ansteckungsherde und $\frac{1}{2}$ Jahr später). d) Freunde, Verlobte, Verwandte, Untermieter Offentuberkulöser. e) Arbeitgeber, Arbeitnehmer und Mitarbeiter Tuberkulöser (Lehrlinge!).

Da nach JESSEL von den bekannten Tuberkulösen etwa 15% sekundäre Tuberkulosefälle ausgingen und da der durchschnittliche Zeitraum zwischen der Entdeckung der primären und sekundären Fälle etwa 3,5 Jahre beträgt, muß in erster Linie auf die Umgebung Offentuberkulöser geachtet werden. Fälle von geschlossener Tuberkulose, die sich hier finden, sind sorgfältig zu überwachen, nur die verdächtigen gehören in die Fürsorgestelle. Viele Untersuchungsreihen beweisen bereits die Bedeutung der Umgebungsuntersuchungen. Unter anderen möchte ich die Feststellungen STRASSBURGERS erwähnen, der bei der genauen Untersuchung von 1000 Gesunden aus nicht tuberkulösem Milieu nur in einem einzigen Falle (0,1%) eine Lungentuberkulose aufdecken konnte, während er diese Krankheit unter 400 Gesunden aus der Umgebung von Tuberkulösen in 11 Fällen = 2,65% feststellte. Hierbei handelte es sich meist um Frühinfiltrate, die bisher keinerlei Erscheinungen gemacht hatten. Röntgenologische Reihenuntersuchungen an insgesamt 288 Knaben und Mädchen ergaben nach SAMSON und HEINRICH für Kinder aus tuberkulösem Milieu eine Infektions-

häufigkeit (Primärkomplex) von 13%. Durch die Reihenuntersuchungen wurden 2 Fälle von aktiver Lungentuberkulose und 1 Fall von Tracheobronchialdrüenschwellung aufgedeckt. Bei diesen Untersuchungen handelte es sich um Kinder, welche vor der Schulentlassung standen. Auch die Zahlen von SÖDERSTRÖM sprechen im gleichen Sinne. Die Tuberkulosesterblichkeit bei 648 der Fürsorgestelle der Stadt Helsingfors unterstehenden Kindern aus 299 Familien mit Tuberkulose war im Jahre 1929 $31 = 4,8\%$. Die Hälfte der Kinder starb in den ersten 4 Lebensjahren an akuten Tuberkuloseformen, die zweite Hälfte im Pubertätsalter an Lungentuberkulose. Unter den 15—20jährigen war die Sterblichkeit also ebenso groß wie unter den 0—1jährigen, nämlich 10,8%. Von den Kindern, die gleich nach der Geburt aus dem gefährlichen Milieu entfernt wurden, starb keines an Tuberkulose. War der Vater die Ansteckungsquelle, dann betrug die Sterblichkeit der Kinder 2,9%, war die Mutter offentuberkulös, war sie hingegen 7,5%.

Wie notwendig die rechtzeitige Erfassung der Offentuberkulösen ist, zeigt an einem Material von 1500 Patienten GÖDDE. Etwa 34% dieser Patienten waren vor der Heilstättenbehandlung noch nicht von der Fürsorgestelle betreut. Die Sputumuntersuchungen werden in den Fürsorgestellen zum Teil noch nicht häufig genug durchgeführt und in vielen Fällen bacillenstreuender Tuberkulose wissen die Patienten gar nichts von ihrer Ansteckungsfähigkeit. Es haben sich manche Widerstände bemerkbar gemacht, vor allem gegen die zahlreichen Röntgenuntersuchungen und gegen die Röntgenkataster. So hält P. SCHMIDT an seiner bereits öfters ausgesprochenen Forderung fest, daß bei unserer heutigen Notlage Sputumkataster billiger, einfacher und erfolgversprechender als Röntgenkataster wären. Für die Bekämpfung der Tuberkulose als Volksseuche kämen in erster Linie nur die Bacillenstreuer in Frage. Die Kosten einer Sputumuntersuchung berechnet SCHMIDT auf 10—20 Pfennig. Mit Hilfe von Fürsorgereinen, Gemeindegewestern, Schulschwestern, Desinfektoren usw. würde man aber diese Sputumüberwachungen bei verdächtigen Fällen oder in verdächtiger Umgebung leicht ausführen können. Diesen Standpunkt erwähne ich, obwohl mir wohlbekannt ist, daß seitens der Tuberkuloseärzte im allgemeinen die Sputumkataster abgelehnt werden. Noch ein anderer Einwand wird gemacht: Zwar bedeute die Lehre vom Frühinfiltrat einen wichtigen Fortschritt, jedoch sei das Frühinfiltrat nicht allein der typische Ausgangspunkt für fortschreitende Einschmelzungsprozesse. Nach v. HAYEK sei der Versuch, durch Massenröntgenuntersuchungen die Frühinfiltrate auffindig zu machen, viel zu kostspielig und könne nicht zum Ziele führen. Die Methode der Wahl sei allein die in wirklichen Verdachtsfällen angewandte und technisch vollwertige Röntgenuntersuchung. Auch die Pneumothoraxbehandlungen dürfen nur bei sichergestellter Einschmelzung eingeleitet werden. Die Tuberkulosebekämpfung einseitig auf die Lehre vom Frühinfiltrat einzustellen, wie es FLATZEK fordere, wäre nach Ansicht von v. HAYEK u. a. verfehlt. Beachtenswerte Einwände gegen die terminmäßigen Durchleuchtungen der Umgebung von Offentuberkulösen erhebt auch GEISSLER (4). Dafür daß Fürsorgestellen die Mittel gestrichen worden waren, mußte in Karlsruhe das Stettiner Überwachungssystem wieder aufgegeben werden. Auch ist der Karlsruher Versuch am Widerstand der Bevölkerung gescheitert. Die meisten Jugendlichen und Erwachsenen lehnen es ab, ohne irgendwelche Beschwerden so oft zur Untersuchung zu kommen, wobei sie auf

die Schwierigkeiten beim Arbeitgeber, auf die Zerstörung der Unbefangenheit und Sorglosigkeit junger Familien, auf die Züchtung von Minderwertigkeitsgefühlen bei Kindern und Jugendlichen hinweisen u. a. Bei der Frage, ob denn im Laufe der letzten Jahre überhaupt eine Überlegenheit der neuen (Stettiner) Arbeitsmethode nachgewiesen werden kann, vergleicht nun GEISLER die verschiedenen Systeme der Tuberkulosefürsorge, wie sie in Deutschland praktisch durchgeführt sind, nach ihrer Arbeitsweise und ihren Erfolgen miteinander. Es sind im wesentlichen drei Systeme: Das Frankfurter Tuberkulosefürsorgesystem (OXENIUS, PÜTTER), das Mannheim-Hallische System (HARMS, BLÜMEL) und das neue Stettiner System (BRAEUNING).

Das Frankfurter Tuberkulosefürsorgesystem ist am meisten den ursprünglichen Gedankengängen der Tuberkulosefürsorgebestrebungen im Sinne PÜTTERS treu geblieben. Auch heute untersucht in Frankfurt a. M. im allgemeinen der Tuberkulosefürsorgearzt nicht selbst, sondern er läßt sich vom behandelnden Arzt, Praktiker oder Facharzt, die erforderlichen Zeugnisse nach vorgedrucktem Formular ausstellen und nimmt nur in Zweifelsfällen eine Untersuchung vor. Auf Grund dieser Unterlagen veranlaßt er im Benehmen mit den entsprechenden amtlichen Stellen die notwendigen Gesundheitsfürsorgemaßnahmen (Heilkuren, Krankenhauspflege, häusliche Sanierung, hygienische Belehrung, Umgebungsuntersuchung). Die Umgebungsuntersuchungen werden bei Schulkindern durch den Schularzt und bei Erwachsenen bei Vorliegen von Verdachtsmomenten durch den Praktiker, den Spezialisten oder durch die Kliniken vorgenommen.

Das *Mannheim-Hallische System* steht in seiner Entwicklung dem Frankfurter System am nächsten. Es hat sich auch in Deutschland am meisten eingebürgert. Der Tuberkulosefürsorgearzt ist Facharzt, nimmt selbst die Untersuchungen und Umgebungsuntersuchungen vor, Nachuntersuchungen nur bei Verdächtigen. Man kennt keine Reihenuntersuchungen und keine Zwangsmaßnahmen. Die Fürsorgerin hat die wichtige Funktion der Hausbesuche, der gesundheitlichen Überwachung und Belehrung der Familie sowie die Einbestellung der verdächtig erscheinenden.

Das neue *Stettiner System* ist gekennzeichnet durch schematische terminmäßige Umgebungsuntersuchungen über lange Jahre bis zum vollendeten 30. Lebensjahre der Gefährdeten und gegebenenfalls darüber hinaus. In den letzten Jahren sind zu diesen Umgebungsuntersuchungen die Reihenuntersuchungen ganzer Bevölkerungsgruppen, also gesunder Menschen, hinzugekommen zum Zwecke der Erfassung der von ihrem Träger noch nicht beachteten (inappercepten) beginnenden Lungentuberkulose. Großer Wert wird auf regelmäßige Durchleuchtungen gelegt. Auch KAYSER-PETERSEN und REDEKER empfehlen dieses System, dem vor allem jüngere Fürsorgeärzte beigetreten sind.

Mit GEISLER (4) fragen wir uns, wie die Erfolge dieser verschiedenen Arbeitsmethoden zu bewerten sind. Als einzige Möglichkeit hierfür haben wir vorläufig die Tuberkulosemortalitätsziffern der betreffenden Städte, die uns allerdings nur einen sehr groben Maßstab abgeben. Da aber in den betreffenden Städten durchweg bereits mehr als 5 Jahre in der bezeichneten Weise gearbeitet wird, in Frankfurt sogar schon 25 Jahre, so dürfte man doch auf die Tuberkulosesterblichkeit zurückgreifen, um überhaupt ein Überblicksbild gewinnen zu können.

In der folgenden Tabelle 35 sind diese Ergebnisse zusammengestellt:

Tabelle 35. Sterblichkeit an Tuberkulose aller Art in einigen deutschen Städten mit verschiedener Arbeitsweise der Tuberkulosefürsorgestellen, berechnet auf je 10 000 Einwohner, ohne Ortsfremde, verglichen mit dem Durchschnitt der deutschen Städte und Abnahme von 1926/27 bis 1929/30. (Nach O. GEISSLER, 4, S. 163, Tab. 1.)

Ortsname	1926	1927	1928	1929	1930	Durchschnitt		Abnahme 1926/27 bis 1929/30
						1926/27	1929/30	
1. Frankfurter System: Frankfurt a. M. . . .	9,22	7,68	8,03	7,33	7,62	8,45	7,47	0,98
2. Mannheim-Hallisches System: Mannheim	9,60	8,79	7,97	7,17	7,05	9,19	7,11	2,08
Halle a. S.	9,13	7,87	7,67	7,32	7,24	8,5	7,28	1,22
Karlsruhe	11,93	8,96	7,09	8,13	8,22	10,44	8,17	2,27
Durlach	7,6	8,8	4,3	4,8	5,3	8,2	5,05	3,15
Nürnberg	10,1	9,8	9,0	8,94	7,8	9,95	8,37	1,58
3. Stettiner System: Stettin	10,5	9,1	9,5	8,9	7,7	9,8	8,3	1,5
Mühlheim (Ruhr)	12,53	8,64	7,09	9,12	5,37	10,58	7,24	3,34
München	10,4	9,8	9,1	8,9	8,1	10,1	8,5	1,6
Jena	6,55	8,57	8,06	5,29	4,75	7,56	5,02	2,54
Deutsche Städte mit 15 000 und mehr Ein- wohner	9,9	9,4	8,8	8,7	7,8	9,65	8,25	1,40

Aus den vorstehenden Zahlen dürfte hervorgehen, daß die geleistete Mehrarbeit sich in der Mortalität bis jetzt noch nicht nachweisbar auswirkt (O. GEISSLER). Wenn in Mühlheim ein besonders starker Rückgang zu verzeichnen ist, dann muß betont werden, daß hier die Ausgangszahl 1926 besonders hoch war und daß in Mühlheim nur das eingeholt worden ist, was in anderen Städten schon vorher erreicht war. Nach GEISSLER läßt sich aus diesen Mortalitätsziffern nicht auf die Überlegenheit des einen oder anderen Systems schließen und es ist auch bei aller Anerkennung des wissenschaftlichen Wertes der Stettiner Arbeitsmethoden kein Grund zu ersehen, das Stettiner System heute schon als *das* System der Tuberkulosefürsorge anzuspochen und es den großen Widerständen zum Trotz überall einzuführen.

Eine weitere Frage ist die, ob durch die neue Stettiner Methode hinsichtlich der Früherfassung besondere Erfolge zu erzielen sind. Die BRAEUNINGschen Forderungen stützen sich ja auf die Frühfiltratslehre, eine von v. ROMBERG, ASSMANN, REDEKER, BRAEUNING, KAYSER-PETERSEN u. a. vertretene neuere Anschauung, die einen wesentlichen Fortschritt in unserer Kenntnis der Frühformen bedeutet und die ohne Zweifel die Heilungsaussichten der Tuberkulose wesentlich verbessert hat. Auch hier äußern sich GEISSLER und andere Autoren zurückhaltend, sie meinen, daß man doch fast regelmäßig auf Grund einer genauen Anamnese die vorläufige Diagnose „Tuberkuloseverdacht“ stellen kann. Und dann ist vor allem zu betonen, daß man schon aus finanziellen Gründen heraus die von BRAEUNING vorgeschlagenen Arbeitsmethoden vorläufig kaum

allgemein einführen kann. Es erscheint unmöglich, alljährlich den 5. Teil der Bevölkerung zum Besuche der Tuberkulosefürsorgestelle veranlassen zu können, ebenso wie es finanziell untragbar erscheint, so viele Ärzte ausschließlich für den Zweck der Tuberkulosebekämpfung zur Verfügung zu stellen, wie einen Tuberkulosefürsorgearzt auf 25 000 Einwohner. Damit kommt GEISSLER zu dem Schluß, daß man im allgemeinen in der praktischen Tuberkulosefürsorge an den bis jetzt am weitesten verbreiteten Mannheim-Hallischen System festhalten solle mit der Ergänzung, „daß die in diesem System von Anfang an vorgesehene fortlaufende hygienische Belehrung der familiär oder sonstwie besonders tuberkulosegefährdeten Personen auf die neuen Erkenntnisse über die Frühformen und deren Erscheinungen eingestellt wird. Es gilt, die Tuberkulosegefährdeten intensiv über diese ersten Erscheinungen aufzuklären und einer vollwertigen ärztlichen Untersuchung zuzuführen“ (O. GEISSLER, 4, S. 166—167). Wenn auch nicht in diesem Umfange ablehnend, so doch vorsichtig und zurückhaltend, spricht sich B. RODEWALD zur Frage der Umgebungsuntersuchungen aus. Es erscheint hiernach möglich, auch bei der Tuberkulosebekämpfung eine gewisse Normierung durchzuführen, wie sie bei der Bekämpfung der akuten Infektionskrankheiten gesetzlich vorgeschrieben ist. Darum kann auch die Durchführung erweiterter Umgebungsuntersuchungen als eine Arbeitsmethode der Fürsorgestelle bezeichnet werden, die durchaus mit Aussicht auf Erfolg verknüpft ist. Jedoch braucht ihre Anwendung nicht unter allen Umständen systematisch und regelmäßig zu erfolgen, „so lange auf einfacheren Wegen eine den praktisch gegebenen Möglichkeiten gerechtwerdende Erfassung der Kranken sichergestellt ist“ (B. RODEWALD, S. 397). Das Urteil über den Erfolg erweiterter Umgebungsuntersuchungen ist also geteilt: Einige Fürsorgestellen halten die Methode in Übereinstimmung mit BRAEUNING für hinreichend erfolgversprechend und halten an ihrer regelmäßigen systematischen Durchführung fest, während wiederum andere Fürsorgestellen gegen die regelmäßige und systematische Durchführung Bedenken geltend machen und nur in Einzelfällen erweiterte Umgebungsuntersuchungen durchführen wollen, die systematische und regelmäßige Durchführung aber ablehnen.

Sehr eingehende Untersuchungen über die bisherigen Erfahrungen mit Umgebungs- und Reihenuntersuchungen veröffentlicht E. PERETTI. Es sei ausdrücklich auf diese wichtige und ein sehr großes statistisches Material verarbeitende Studie hingewiesen. Kein Tuberkulosearzt und kein Hygieniker bezweifelt mehr die Wichtigkeit der Untersuchung der Umgebung Offentuberkulöser und frisch Erkrankter. Man wehrt sich jedoch noch gegen die Katasteruntersuchungen Gesunder. Bei den Tuberkulinuntersuchungen sind kaum Schwierigkeiten zu befürchten, da ernsthafte Schädigungen durch sie nicht auftreten, auch ist eine Aktivierung durch *Tuberkulinkataster* nach ASCHENHEIM nicht zu erwarten. Jedoch ist die Tuberkulinprobe im allgemeinen nur im Kindesalter brauchbar, wenn sie sich wohl auch noch bis ins Jugendlichenalter verwerten läßt. Ein Vorteil hat der Tuberkulinkataster, da die dadurch hervorgerufenen Kosten relativ gering sind. Wesentlich anders verhält es sich naturgemäß mit den Röntgenreihenuntersuchungen. Die Kosten, die von den verschiedenen Fürsorgestellen angegeben worden sind, vielfach mit 5—6 RM für die Durchleuchtung und RM 28.— für die Aufnahmen, sind viel zu hoch, denn reihenmäßige Untersuchungen dürfen nicht als Individualleistungen angesehen werden, da es sich

doch lediglich um eine prophylaktische Tätigkeit handelt. PERETTI betont aber ausdrücklich, daß die Symptomlosigkeit der beginnenden Tuberkulose zu Untersuchungen scheinbar gesunder Gruppen zwingt. Die Tuberkulose ist eine Seuche und sie läßt sich mit ICKERT nur durch Massenmaßnahmen bekämpfen. Diese Massenfürsorge muß aber dem einzelnen dienstbar gemacht werden. Von ernsthaften Schwierigkeiten sei mit Ausnahme der Notlage der Kommunen bei den Umgebungs- und Reihenuntersuchungen nicht die Rede. Nach PERETTI könne man sogar überhaupt nicht mehr auf die Methode der weitgehendsten Umgebungs- und Reihenuntersuchungen verzichten, so lange die notwendigen Frühmeldungen ausbleiben, denn wir müssen zur optimalen Erfassung der Ansteckenden und der Gefährdeten kommen. Es scheint jedoch noch erforderlich, die Wege auszuforschen, um die richtigen Gruppen zu ermitteln; es erscheint nicht angängig, wahllos Reihenuntersuchungen durchzuführen.

Trotz mannigfacher Widerstände muß man nach dem Gesagten doch wohl zu dem Ergebnis kommen, daß, wenn wir die Tuberkulosen rechtzeitig auffinden wollen, sie gesucht werden müssen, ehe sie sich krank fühlen, und jeder in Frage kommende muß mit Röntgenstrahlen durchleuchtet werden. Über die Technik und über den Umfang dieser Untersuchungen ist noch nicht endgültige Klarheit geschaffen. Hinsichtlich der Umgebungsuntersuchungen bei Offentuberkulösen ist allerdings der Nachweis ihrer unbedingten Notwendigkeit erbracht. Wie häufig aber im Einzelfall untersucht werden muß, richtet sich vorläufig noch nach der Einstellung des einzelnen Fürsorgearztes. Immerhin haben aber doch die Untersuchungen über die *intra-* und *extrafamiliäre Infektion* ergeben, daß das *Suchen nach der Infektionsquelle* überaus wichtig ist und daß sich hieraus allein schon die Notwendigkeit der Umgebungsuntersuchungen ergibt (vgl. bereits S. 61f.). Mit KLEINSCHMIDT bezeichnen wir unter der *intrafamiliären Infektion* nur die Ansteckungsfälle durch Eltern, Geschwister oder ständige Familienangehörige, die dauernd in der Familie leben. Nach dem Vorschlag BERGMANNs kann man auch von einer *intradomiziliären Infektion* sprechen, wenn es sich um eine Infektionsquelle handelt, die zwar nicht zur Familie gehört, aber in engster Wohnungsgemeinschaft mit ihr lebt. Die *überragende Bedeutung der intrafamiliären Infektion* ist seit langem eindringlich erwiesen und ich kann auch auf frühere Abschnitte dieser Arbeit verweisen, während Studien über die *extradomiziliäre Infektion* relativ noch im Anfang stehen. ICKERT (5) hat kürzlich eingehend über die Ansteckung der Tuberkulose außerhalb des Haushaltes berichtet und das bisher vorliegende Material mitgeteilt. Die Statistiken haben hierbei zum Teil widersprechende Ergebnisse gezeitigt. Bei Kindern sind im allgemeinen andere Zahlen zu erwarten als bei Erwachsenen. Es kommt wahrscheinlich weniger darauf an, ob die Infektion extra- oder intrafamiliär bzw. -domiziliär vor sich gegangen ist, als vielmehr darauf, wie die Infektionsquelle selbst beschaffen ist. Nach dem Material ASCHENHEIMs (1—2) ist der Effekt bei gleich schweren Infektionsquellen (schwerkranke Offentuberkulöse) für die Infizierten bei allen Quellen im Verhältnis zahlenmäßig ungefähr dasselbe. Auf die Bedeutung der Infektionsdosis ist durch REDEKER sehr eingehend hingewiesen worden. REDEKER unterscheidet die gelegentliche, die einschleichende Infektion und die geringere und die steigende Überfallsinfektion. Je nach der Art der Infektionsquelle entstehen ganz verschiedene Bilder und die Befunde REDEKERs konnten durch ICKERT bei einer scharf umgrenzten Gruppe von

extrafamiliären und extradomiziliären Fällen bestätigt werden. Während man sich früher mit der positiven oder negativen Antwort auf die Frage, ob Tuberkulose in der Familie sei, zufrieden gab, ist man durch zahlreiche Statistiken darauf aufmerksam geworden, wie häufig man auch außerhalb der Familie die Infektionsquelle wirklich findet und sie unter Umständen auch fürsorgerisch wirklich betreuen kann [ICKERT (5)]. Wie bedeutsam diese *Infektionsquellenforschung* ist, geht in aller Eindeutigkeit aus den Darlegungen ICKERTS hervor. Aus diesen verschiedenen Gruppen möchte ich nur die folgende Tabelle 36

Tabelle 36. Beruf und nachgewiesene Infektionsquellen.
(Nach KREUSER.)

	Intrafamiliär	Extrafamiliär	Unbekannt
Bergleute und Angehörige	72 = 33,8%	10 = 15,6%	41 = 37,9%
Industrie-, Eisenbahn- und sonstige Lohnarbeiter und Angehörige . .	45 = 21,2,,	14 = 21,9,,	33 = 30,6,,
Freie Berufe und Angehörige	22 = 10,3,,	13 = 20,3,,	11 = 10,2,,
Angestellte: Lehrlinge, Bediente und kaufmännische Angestellte	38 = 17,8,,	17 = 26,6,,	14 = 12,9,,
Schüler	15 = 7,0,,	3 = 3,1,,	5 = 4,6,,
Berufslose	21 = 9,9,,	8 = 12,5,,	4 = 3,8,,
Zusammen	213 = 100,0%	65 = 100,0%	108 = 100,0%

aus der Arbeit von KREUSER über Beruf und nachgewiesene Infektionsquelle bei tuberkulösen Erkrankungen bringen. Wir ersehen hieraus, daß in bestimmten Berufen die extrafamiliäre Ansteckung zum Teil doppelt so groß ist als die intrafamiliäre. Diese wie auch andere Statistiken zeigen, daß die extrafamiliäre und extradomiziliäre Infektion nicht unterschätzt werden darf. Die Umgebungsuntersuchungen sind zweifellos wirksam hinsichtlich des Auffindens und Unschädlichmachens der Ansteckungsquelle und zum Zwecke der rechtzeitigen, erfolgversprechenden Behandlung der auf diese Weise frühzeitig entdeckten Krankheitsfälle. Sie sind „für die Bekämpfung der Tuberkulose als Volksseuche so wichtig, daß ein Reichstuberkulosegesetz ihre gegebenenfalls zwangsweise Durchführung sicherstellen und deshalb anordnen müßte, daß sich jede Person, die nach dem Urteil der Fürsorgestelle verdächtig ist, daß sie bereits angesteckt, wenn auch „nicht merkbar“ krank ist, der Untersuchung und erforderlichenfalls der Beobachtung durch die Fürsorgestelle unterziehen muß“ (W. KÖNIG).

b) Die Reihen- und Gruppenuntersuchungen.

Die *Reihen- und Gruppenuntersuchungen* haben in den letzten Jahren neben den Umgebungsuntersuchungen zunehmende Bedeutung gewonnen. Sie sollen nach BRAEUNING (7) 1. gefährdete, 2. solche, die, wenn sie tuberkulös sind, eine besondere Gefahr für ihre Umgebung darstellen und 3. sonstige Reihenuntersuchungen umfassen. Bei den Gefährdeten handelt es sich um die Nachkommen der Tuberkulösen, die mindestens bis zum 25. Lebensjahr einmal jährlich zu durchleuchten sind, ältere mindestens bis 2 Jahre nach dem Tode des Tuberkulösen. Ferner gehören hierher Angehörige der Staubberufe, da diese öfter an Tuberkulose erkranken. — Eine Gefahr für ihre Umgebung, wenn sie tuberkulös sind, stellen die

folgenden Personengruppen dar: Lehrer (Untersuchung bei Eintritt in den Dienst und danach möglichst jedes dritte Jahr [vgl. S. 109 f.]), Säuglingsschwestern und Pflegerinnen, Kindergärtnerinnen, Hausangestellte, Kinder, die in ein Genesungsheim geschickt werden usw. Außerdem erscheint es nach BRAEUNING wünschenswert, aber nicht so notwendig wie bei den bisher genannten, Reihenuntersuchungen bei Fortbildungsschülern, Abiturienten, Schulentlassenen, Studenten, Reichwehrsoldaten durchzuführen. Nach BRAEUNING (7) möchte ich zunächst das zahlenmäßige Ergebnis einer Reihe derartiger Röntgenuntersuchungen kurz anführen: ADLER fand bei 20 000 Stellungspflichtigen und Rekruten in Zürich 0,8% Tuberkulosekranke, BRAEUNING unter 2821 Fortbildungsschülern 0,5% krank oder überwachungsbedürftig, KATTENTIDT unter 10 000 Studenten 0,54% aktive Tuberkulosen und 0,35% offene Tuberkulosen, WIEWIOROWSKI unter 1364 Schutzpolizisten 1,1% tuberkulosekrank. Ferner konnte NEUMANN unter 3285 nicht exponierten Personen der verschiedensten Gruppen 3,7% Überwachungsbedürftige oder Kranke feststellen, PERETTI unter 25 403 Fällen verschiedener Fürsorgestellen 2,1% aktive Tuberkulosen, BRAEUNING unter 1967 Exponierten 4,6% Überwachungsbedürftige oder Kranke, NEUMANN unter 472 Extrafamiliärexponierten 3% Überwachungsbedürftige oder Kranke. Schließlich berichten PERETTI über 25 375 Familienmitglieder Offentuberkulöser 12,6% aktive, unter 9447 extrafamiliär Exponierten 12,7% aktive und STRASSBURGER stellte in 2,65% frische Lungenerkrankungen bei Personen aus der Umgebung Lungenkranker fest.

Im einzelnen ist zu diesen Zahlen und zu dem Problem der Reihenuntersuchungen im allgemeinen naturgemäß noch sehr viel zu sagen. Beginne ich zunächst mit den besonderen Verfechtern dieser Reihenuntersuchungen, mit BRAEUNING und seinen Schülern, dann ist zunächst auf die Arbeit von NEUMANN hinzuweisen, die über weitere Erfahrungen mit Reihenuntersuchungen angeblich Gesunder berichtet. Unter 3557 Menschen, die sich für gesund hielten, wurden mittels Röntgenstrahlen 3,5% überwachungsbedürftige Befunde festgestellt, darunter 1,7% behandlungsbedürftige. Nach dem Stettiner Material sind bei einer nicht besonders disponierten und exponierten Bevölkerung an überwachungsbedürftigen bzw. behandlungsbedürftigen Lungentuberkulösen, die nichts von ihrer Krankheit ahnen, zu erwarten: im Alter von 0—5 Jahren 0%, von 6—15 Jahren 0,4%, von 16—30 Jahren 2,1% und über 30 Jahren 3,7%! Es ist nach dem schon früher Gesagten selbstverständlich, daß die vom Kranken nicht wahrgenommene Tuberkulose gehäuft vorkommt bei stark Exponierten, bei wirtschaftlich sehr schlecht gestellten (z. B. Insassen der Asyle für Obdachlose) und bei Geisteskranken. Da noch immer sehr viele Lungentuberkulösen erst entdeckt werden, wenn sie schon offen sind, so erscheint es erforderlich, um diese Fehler zu verkleinern, die Reihenuntersuchungen auszubauen, insbesondere auch die Belasteten noch länger nach Erlöschen der Infektionsquelle zu überwachen (M. NEUMANN). BRAEUNING (3) macht nun erstmalig den Versuch, den Verlauf und die Prognose derjenigen Lungentuberkulösen zu untersuchen, die bei der Untersuchung von Menschen aufgefunden werden, die sich für gesund hielten. Auf diese Ergebnisse muß etwas näher eingegangen werden, da sie von prinzipieller Bedeutung sind. Die Untersuchungen BRAEUNINGs an 1688 Offentuberkulösen haben gezeigt, daß rund 70% von ihnen an ihrer offenen Lungentuberkulose sterben. Da aber nach den sorgfältigen Untersuchungen

der Stettiner Fürsorgestelle nur etwa 15% aller Offentuberkulösen erkannt werden, solange sie noch geschlossen sind, und wenn ferner 70% aller Offentuberkulösen an ihrer Tuberkulose sterben, „so heißt das, daß bei der Mehrzahl der Offentuberkulösen ihr Schicksal zu ihren Ungunsten entschieden ist, schon wenn sie aufgefunden werden. Hieraus ergibt sich die Forderung, die Lungentuberkulose frühzeitiger zu erfassen“ (H. BRAEUNING, 3, S. 299). Diese erschütternde Feststellung, daß das Schicksal vieler Tuberkulöser zu ihren Ungunsten entschieden ist, ehe sie aus der nicht wahrgenommenen in die manifeste Tuberkulose übertreten, führt zu der Erkenntnis, daß *„der Angelpunkt der Bekämpfung der Tuberkulose durch Therapie und durch Ansteckungsverhütung . . . in jenem, dem Offenwerden vorgelagerten meist nur durch Röntgenuntersuchung „Gesunder“ auffindbaren Bezirk“ liegt* (H. BRAEUNING, 3, S. 300). Die Untersuchungen an den derart festgestellten Fällen lieferten sowohl über die Anfänge als auch über die Verlaufsarten der Tuberkulose außerordentlich verschiedene und wechselvolle Bilder. Hierbei war die Prognose der inappercipierten Tuberkulose im Kindesalter vom Ende des 2. bis etwa zum 10. Lebensjahr bei den homogenherdigen Prozessen wesentlich gutartiger als jenseits des 10. Lebensjahres, auch dann, wenn der Befund erheblich ausgedehnter war. Diese relativ gute Prognose der kindlichen Tuberkulose gilt aber nur für das Kindesalter, denn in der Pubertät kommen nicht selten Rückfälle und Nachschübe vor, die ebenso bösartig sind wie die infiltrative Tuberkulose bei Jugendlichen überhaupt. Es ist BRAEUNING unbedingt zuzugeben, daß man sich hier noch auf einem Neuland befindet und daß sowohl in klinischer als auch in fürsorglicher Hinsicht weitere Erfolge zu erreichen sind. Es fragt sich nur immer wieder, wie weit die aktive Erfassungsarbeit der Fürsorgestellen in bezug auf die verbesserten Methoden ausgebaut werden soll und kann. Die ganz folgerichtige, theoretische Forderung kommt schließlich zu dem allgemeinen Röntgen- und Tuberkulinkataster, dem evtl. ein Sputumkataster anzuschließen wäre. Jedoch wird man auf dem Wege dahin auf unüberwindliche Schwierigkeiten stoßen, da diese Forderungen einen ungeheuren Aufwand an Personal und Material verlangen. Es wird sich deshalb nur um eine teilweise Erfüllung handeln, eine Erfüllung, die kaum durch die Tuberkulosefürsorgestellen selbst zu leisten wäre, als vielmehr durch eine Verbindung mit dem System der kommunalen Gesundheitsfürsorge (H. BEUSCH). Hiermit ist eine Steigerung der Arbeitsintensität zu erwarten, die neue Erfassungstechnik wird auf alle Abteilungen der kommunalen Gesundheitsämter übertragen und es würde sich etwa das folgende Bild ergeben (H. BEUSCH): in der Säuglingsfürsorge werden alle Kinder etwa bis zum 3. Lebensjahre laufend mit Tuberkulin geprüft, die übrigen Kleinkinder, die gesamte Schuljugend und die Fortbildungsschüler nach Auswahl durch reihenmäßige, schulärztliche Untersuchungen der Tuberkulin- bzw. Röntgendiagnostik zugeführt. Die Insassen der gesundheitsfürsorglicher wichtigen Anstalten (Krippen, Kindergärten, Horte, Asyle usw.) werden systematisch durchmustert. In den Abteilungen der übrigen sozialhygienisch wichtigen Krankheitsgruppen und bei Ausübung der gutachtlichen Tätigkeit (Beamten- und Lehrerschaft, Personenkreis der Wohlfahrts-, Jugend- und Arbeitsämter) werden alle Verdachtsfälle angehalten. Das Ärzte-, Pflege- und Fürsorgepersonal wird regelmäßig untersucht. Der ganze gesundheitsfürsorgliche Außendienst wird eingesetzt, die Zahl der laufend beobachteten Familien kann ohne besonderen Aufwand erhöht

werden. Verbindung mit weiteren Verbänden (Studenten, Schutzpolizei, Reichswehr) wird aufgenommen und somit wird der gesamte amtliche Apparat zu der Erfassungsarbeit der Tuberkulosefürsorgestellen herangezogen. Die Fürsorgestellen stehen also im Mittelpunkt aller Abwehrmaßnahmen im Kampfe gegen die Tuberkulose (vgl. S. 92f.). Ihre Leistungen werden gerade bei der Erfassung der Tuberkulösen noch erhöht werden können. Dies geht aus zahlreichen Mitteilungen, die sich in der Literatur finden, hervor. Es sei noch gedacht an die Untersuchungen von BÜSING und WEISE an Kieler Knabenschulen, von WIEWIROWSKI und BÖDECKER und WIEWIROWSKI an Beamten der Schutzpolizei, von SCHWETAS an 5000 Gesunden, von FRANZ und MÜLLER über Reichswehrdurchuntersuchungen und von C. H. WÜRTZEN an Krankenschwestern und Schwesternschülerinnen. Auf die letzten beiden Untersuchungsreihen möchte ich noch gleich besonders hinweisen. Besondere Beachtung verdienen die an einer Reihe von Universitäten Deutschlands seit einigen Jahren durchgeführten *Allgemeinuntersuchungen der neuimmatrikulierten Studierenden*. Auf die Zahlen von KATTENTIDT in München habe ich bereits hingewiesen. Bringen wir sie in Verbindung mit den Beobachtungen in Münster (P. KRAUSE und R. GANTENBERG), dann ergibt sich zwischen beiden Zahlenreihen eine ganz gute Übereinstimmung. KATTENTIDT fand für die Zeit vom Mai 1930 bis April 1931 eine Zahl von insgesamt 1,22% behandlungsbedürftigen Tuberkulösen bei den Pflichtuntersuchten und von 1,33% bei den Selbstmeldern. Dem entsprechen für Münster die Zahlen von 1,74% bzw. 1,6% bei den Neuimmatrikulierten und von 2,53% bzw. 1,38% bei den Untersuchten der Akademischen Krankenkasse. Hingegen liegen die Münchner Zahlen für die inaktiven Tuberkulösen mit 17,72% bzw. 21,23% wesentlich höher als die von KRAUSE und GANTENBERG mitgeteilten Zahlen in Münster mit 4,81% bzw. 4,13%. Hinsichtlich des Wertes der Allgemeinuntersuchung der Neuimmatrikulierten äußern sich P. KRAUSE und R. GANTENBERG etwa in dem folgenden Sinne: Wenn regelmäßig eine klinische Allgemeinuntersuchung mit einer Röntgenuntersuchung der Brustorgane verbunden wird, lohnen sich derartige Allgemeinuntersuchungen. Sie ermöglichen die Erfassung subjektiv Gesunder aber objektiv Kranker, die behandlungsbedürftig sind; ferner führen sie aber außerdem zur Erfassung ruhender Krankheitsprozesse, die überwachungsbedürftig sind. Durch diese wohl nahezu allgemein durchgeführten Studentenuntersuchungen geht die Zahl der behandlungsbedürftigen Tuberkulösen in den letzten Jahren unter den Studierenden fortschreitend zurück. „Aus dieser Bewertung der Allgemeinuntersuchungen ergibt sich für uns die ärztliche Verpflichtung, im Interesse der Gesunderhaltung und der Gesundung unseres akademischen Nachwuchses die Allgemeinuntersuchungen der neuimmatrikulierten Studierenden regelmäßig durchzuführen“ (P. KRAUSE und R. GANTENBERG, S. 138). Zwar stellt die einmalige Untersuchung zu Beginn des Studiums etwas durchaus unvollkommenes dar, jedoch würden mehrmalige obligatorische Untersuchungen im Laufe des Studiums eine zu große finanzielle Belastung darstellen. Durch eine weitgehende Aufklärungsarbeit muß es dazu gebracht werden, daß die Studierenden später freiwillig und rechtzeitig den Facharzt aufsuchen. Nach FRANZ und MÜLLER steht die Tuberkulose unter den Krankheiten, die beim Soldaten zur Dienstunfähigkeit führen, bei weitem an erster Stelle. Die Sterblichkeit der Soldaten an Tuberkulose ist die höchste unter allen inneren Krankheiten. Da ein möglichst frühzeitiges Herausfinden

der Tuberkulösen im Heer einerseits für den Erkrankten selbst von lebenswichtiger Bedeutung ist und andererseits auch aus militärischen und hygienischen Gründen, um Infektionsquellen zu verstopfen, wurden im März 1931 auf Grund von Besprechungen im wissenschaftlichen Senat für das Heeresanitätswesen die Reihenröntgenuntersuchungen im Heer angeordnet. Grundsätzlich wurde aus finanziellen Gründen nur die Durchleuchtung angeordnet und nur, wenn sich ein verdächtiger Befund ergab, erfolgte auch eine Röntgenaufnahme. In dem ersten Jahre der Reihenröntgenuntersuchungen wurden 38 041 Soldaten geröntgt. Bei der Untersuchung oder im unmittelbaren Anschluß daran wurden gefunden:

Aktive Tuberkulösen = 52 (offen = 27, geschlossen = 25). Als verdächtig wurden zur Beobachtung in Heereslazaretten aufgenommen 122 Soldaten. Hiervon wurden noch festgestellt: aktiv offen = 7, aktiv geschlossen = 5, inaktiv überwachungsbedürftig = 66, keine Tuberkulose = 44.

Das Gesamtergebnis der Reihenröntgenuntersuchungen von rund 38 000 Soldaten im ersten Jahre der Durchuntersuchungen war demnach:

	aktive Tuberkulösen	= 64	(1,68 ⁰ / ₁₀₀)	der Untersuchten)
	offen	= 34	(0,89 „ „ „ „)	
davon	geschlossen	= 30	(0,79 „ „ „ „)	
	inaktive Tuberkulose	= 66	(1,74 „ „ „ „)	

— Nach WATER ergab die Untersuchung der Stellungspflichtigen und Rekruten in der Schweizerischen Armee:

1928	= 4,75 ⁰ / ₁₀₀	Tuberkulösen bei	2735	Untersuchten,
1929	= 4,03 „ „ „ „		3970	„ „

Mit Recht betonen FRANZ und MÜLLER, daß es müßig wäre, der Frage nachzugehen, wie viele der bei diesen Reihenröntgenuntersuchungen festgestellten Tuberkulösen „im Laufe der Zeit durch Hinzukommen klinischer und subjektiver Symptome als solche erkannt werden. Bestimmt wäre dann die Feststellung einer Tuberkulose keine ‚Frühdiagnose‘ mehr gewesen“. Nach dem guten Ergebnis des ersten Jahres der Reihenröntgenuntersuchungen wird diese Maßnahme eine ständige Einrichtung im Heeresanitätsdienst bleiben.

Schließlich scheint mir die Studie von WÜRTZEN allgemeinerer Beachtung wert; die Aufgabe seiner Untersuchungen sollte sein, Anhaltspunkte für die Ansteckungsfähigkeit der Lungentuberkulose gegenüber Erwachsenen in einer bestimmten Stellung zu finden. Nach einer ausführlichen Schilderung der Arbeits- und Lebensbedingungen der untersuchten *Krankenschwestern, Hilffschwwestern und Schwesternschülerinnen* wird über die Tuberkulinempfindlichkeit der untersuchten Personen berichtet. Im Gegensatz zu den gleichen Altersklassen der übrigen Bevölkerung Dänemarks reagierten 100% der Krankenschwestern tuberkulinpositiv. Von den Hilffschwwestern reagierten nur wenige tuberkulinnegativ. Von den Schülerinnen wiesen bei Dienstantritt 56% eine positive Tuberkulinreaktion auf, bei weiteren 28% wurde sie im Laufe der Dienstzeit positiv und nur 16% blieben tuberkulinnegativ. In den meisten Fällen konnte auch röntgenologisch der tuberkulöse Infektionsherd in den Lungen nachgewiesen werden! Hinsichtlich der Morbidität ist zu sagen, daß sie in den drei Gruppen der Untersuchten verschieden war. Diese Untersuchungen wie auch die von HEIMBECK weisen auf die Notwendigkeit der Reihen- und Durchuntersuchungen gefährdeter Berufsgruppen in aller Eindeutigkeit hin. Zum Schluß

möchte ich noch auf Beobachtungen über die *Gefährdung von Kindern durch tuberkulöses Pflegepersonal* hinweisen. So berichtete kürzlich S. ZEITLIN über Untersuchungen aus einer Frankfurter Kinderkrippe, die im Anschluß an die tödlich verlaufene tuberkulöse Erkrankung einer dort tätig gewesenen Pflegerin an den Kindern der Krippe angestellt worden sind. Nach diesen Beobachtungen hat sich die Gefährdung an 58 Krippenkindern im Alter von $\frac{1}{2}$ —4 Jahren durch diese offentuberkulöse Pflegerin nach Zahl und Schwere der Infektionen zwar als relativ gering erwiesen. Immerhin konnte bei den 13 tuberkulinpositiv gefundenen Kindern in einem Falle keine andere Infektionsquelle als die erkrankte Pflegerin gefunden werden, während die Infektion bei den übrigen Kindern durch die Pflegerin unwahrscheinlich ist. Eine schwere Infektion im Sinne einer Überfallsinfektion hat nicht stattgefunden. Die Ursache dieses günstigen Ergebnisses ist aber im wesentlichen in der beobachteten Hustendisziplin durch die Pflegerin und in der sonstigen hygienischen Haltung der Krippe zu suchen. Trotz dieses an sich recht glücklichen Ausganges muß bezüglich des Schutzes der Kinder vor tuberkulöser Infektion des Pflegepersonals die gesetzlich geregelte Röntgenuntersuchung aller hinsichtlich der Gefährdung der Kinder besonders in Betracht kommenden Bevölkerungsschichten dringend empfohlen werden. Daß hierin besonders auch das Pflegepersonal einzubeziehen ist, erscheint selbstverständlich. Hingewiesen sei aber doch darauf, daß SIMON und REDEKER nach Untersuchungen eines Fürsorgearztes berichten, daß dieser unter 13 Hortnerinnen 7 fand, die Tuberkelbacillen ausschieden. BRAEUNING fand unter 10 Kindergärtnerinnen eine mit tuberkulösem Infiltrat, in einem anderen Falle in einem Kinderheim bei einem dort tätigen jungen Mädchen eine offene Tuberkulose. Eine gesetzliche Regelung bezüglich regelmäßiger Röntgenuntersuchungen aller beruflich mit Kindern zusammenkommender Personen ist erforderlich, um der großen Gefahr, die von Tuberkulosekranken, von ihrer Krankheit aber nichts ahnenden, ausgeht, zu begegnen.

c) Tuberkulose und Schule (Lehrer).

Von besonderer Bedeutung für die Bekämpfung der Tuberkulose und für die Frage der extrafamiliären und extradomiziliären Infektion des Kindesalters ist die *Tuberkulose der Lehrer* geworden. So hat ICKERT die Schulkinder sämtlicher als an Tuberkulose erkrankt oder verstorben bekannt gewordener Lehrer des Regierungsbezirkes Gumbinnen in den zuständigen Tuberkulosefürsorgestellen einer klinischen, röntgenologischen und immunbiologischen Untersuchung unterzogen. Von diesen Kindern waren bei geschlossener Tuberkulose des Lehrers 25% tuberkulinpositiv, hingegen 32,4 bis 93,5%, wenn die Tuberkulose des Lehrers ansteckend gewesen war. In 17,6 bis 100% war der Lehrer als die alleinige Ursache der positiven Tuberkulinreaktion ermittelt worden. 4% der Kinder hatten eine aktive, 8,7% eine aktive oder inaktive Lungentuberkulose, welche auf einen Lehrer zurückzuführen war. Die ansteckende Lehrertuberkulose ist nach ICKERT (2) infolge der bösartigen Auswirkung auf die Schulkinder eine überaus ernst zu nehmende Angelegenheit. Da ein Teil der Lehrertuberkulosen nur mittels der nachgehenden Fürsorge ermittelt worden ist, wird die Schaffung von Bestimmungen für unbedingt erforderlich gehalten, die eine periodische Untersuchung der Lehrer und Lehrerinnen auf ansteckende Lungentuberkulose vorsehen. ICKERT hält — und wir müssen

ihm durchaus zustimmen — auf Grund einer Kostenberechnung diese Durchleuchtungen für finanziell tragbar.

Aber nicht nur seitens der Lehrer, sondern auch seitens tuberkulöser Kinder sind Infektionen in der Schule möglich und in der Literatur keineswegs selten beschrieben worden. Beispielsweise hat WALLGREN eine Schulentemie von Tuberkulose im Jahre 1927 beschrieben: es handelte sich um ein Mädchen mit kavernöser Lungentuberkulose und reichlichen Bacillen im Auswurf, wobei es sich zeigte, daß sämtliche 34 Klassenkameraden infiziert waren. Auch LUNDIUS berichtet aus dem Jahre 1929 über eine Schulinfection, bei welcher ein Schulmädchen die Infektionsquelle war und aus dem Jahre 1930 liegt ein Bericht von A. LANDAU vor, wonach gleichfalls von einem 12jährigen Schulmädchen mit einer frischen Lungentuberkulose und Kavernenbildung Infektionen in der gleichen Klasse ausgegangen waren. Von den 30 Mädchen dieser Klasse im Alter von 10—12 Jahren waren 25 tuberkulinpositiv. Es waren also 83,4% der Kinder dieser Schulklasse mit Tuberkulose infiziert gegenüber einem Durchschnitt der gleichaltrigen Kinder in den Volksschulen der gleichen Stadt nach WALLGREN von 50%. Außerdem finden sich aber neben dem infektiösen, seit einigen Monaten sicher lungenkranken Mädchen zwei, vielleicht sogar drei Mädchen mit Erythema nodosum und röntgenologisch nachweisbarer Hilusdrüsenvergrößerung, ferner weitere 8 Fälle mit röntgenologisch nachweisbaren Hilusdrüsenveränderungen, die nach LANDAU für eine frische tuberkulöse Infektion sprechen. Nach seinen Untersuchungen erscheinen 11 von 30 Mädchen (36,6%) während des in Betracht kommenden Semesters mit Tuberkulose infiziert worden zu sein und die Infektionsquelle ist die erwähnte lungenkranke Klassenkameradin. Für den letzteren Umstand spricht übrigens noch die Tatsache, daß nach Entfernung dieses Mädchens kein neuer Tuberkulosefall in der Klasse vorgekommen ist. Die Gefahren für Schulkinder erscheinen damit unter solchen Umständen sehr groß und die Folgerungen für die Lehrerschaft und für die Schulärzte, mit aller Sorgfalt verdächtigen Symptomen nachzugehen, Tuberkulinproben anzustellen und nach ihrem positiven Ausfall Röntgenuntersuchungen der Lungen zu veranlassen, sind ohne weiteres gegeben.

Nicht alle halten die von einer ansteckungsfähigen Lehrperson ausgehende Gefahr für erheblich (wie STEINMEYER, PAETSCH, ICKERT, SIMON u. a.), sondern schätzen sie verhältnismäßig gering ein (WIMMENAUER, GEISLER u. a.). Jedoch dürfte im allgemeinen die in der Literatur niedergelegte verschiedene Beurteilung der Gefährlichkeit einer offenen Lehrertuberkulose ihren Grund darin finden, daß manche Autoren ihre Rückschlüsse allein aus dem Ausfall der Tuberkulinreaktion ohne Röntgenuntersuchung gezogen haben. Kürzlich berichtete F. KLEIN über mehrere durch offentuberkulöse Lehrpersonen bedingte Klasseninfektionen, von denen besonders eine durch einen Junglehrer verursachte *Klassenepidemie* dadurch besonders bemerkenswert ist, daß diese Epidemie in ihren gesundheitlichen und finanziellen Ausmaßen die bisher in der Literatur beschriebenen Klasseninfektionen weit übertrifft. Nur dieses Ergebnis sei ganz kurz hier mitgeteilt: von den 63 Schulkindern dieser Klasse (25 Knaben und 38 Mädchen) im Alter von 9—10 Jahren reagierten tuberkulinpositiv 18 Knaben = 72,0% und 28 Mädchen = 73,7%. Insgesamt waren 46 = 73% *Schulkinder tuberkuloseinfiziert*. Gegenüber 25,3% positiver Tuberkulinreaktionen bei gleichaltrigen Kindern einer anderen Volksschule des gleichen Ortes zeigen die Zahlen

dieser Klasse eine fast *dreifache* Steigerung. Tuberkulinnegativ waren nur 17 = 26,9%. Aktive Tuberkuloseerkrankungen zeigten von 25 Knaben 6 = 24%, von 38 Mädchen 11 = 29%! Bezogen auf die tuberkulinpositiven Schulkinder betragen die Prozentzahlen für aktive Lungentuberkulose bei den Knaben 33,3%, bei den Mädchen 39,2%! Es sind dies erschreckend hohe Ziffern, die auf die Wichtigkeit einer rechtzeitigen Erfassung tuberkulöser Lehrer hinweisen. Leider hat man aber immer feststellen müssen, daß dem größten Teil der Lehrerschaft das Verantwortungsgefühl für das gesundheitliche Wohl der ihr anvertrauten Kinder fehlt. Die ablehnende Haltung der Lehrpersonen gegenüber den ihnen keinerlei Kosten verursachenden Untersuchungen kann doch garnicht anders gedeutet werden. NEUMANN berichtet aus Stettin, daß alle Bestrebungen, die Lehrerschaft nach vorheriger ausgiebiger Belehrung zur fachärztlichen Untersuchung zu bewegen, trotz sorgfältigster Vorbereitung einen geradezu erschütternden Erfolg gehabt hätte. Obwohl die Lehrer erklärt hatten, man könne die Verantwortung, diese Untersuchungen nicht durchzuführen, nicht übernehmen, erschienen zum Untersuchungstermin nur 20% der Lehrerschaft. In Hamm i. W. wurde an sämtliche Lehrpersonen ein Fragebogen versandt, um zu erfahren, wie sich die Lehrerschaft zu einer allgemeinen ärztlichen Untersuchung stelle und ob diese Untersuchung durch den Hausarzt oder den Amtsarzt gewünscht wird. In den meisten Fällen wurde jede ärztliche Untersuchung abgelehnt. Ein kleiner Teil wünschte die Untersuchung durch den Hausarzt und nur einige wenige waren mit einer amtsärztlichen Untersuchung einverstanden (F. KLEIN). Die Furcht vor materiellen Verlusten im Falle der Aufdeckung einer ansteckenden Krankheit dürfte die Ursache sein, warum Lehrpersonen tuberkulöse Erkrankungen verheimlichen und oft bis kurz vor ihrem Tode Unterricht erteilen. Man wird und muß diese Bedenken beseitigen durch weitgehende Unterstützung der kranken tuberkulösen Lehrpersonen und durch die Gewährung eines ausreichenden Ruhegehaltes im Falle dauernder Dienstunfähigkeit. In Übereinstimmung mit F. KLEIN muß man für Schulamtsanwärter und Junglehrer besondere Maßnahmen fordern, wie regelmäßige Pflichtuntersuchungen der Studenten der pädagogischen Akademien sowie amtsärztliche Untersuchung der Junglehrer.

Mit aller Energie ist den Möglichkeiten von Tuberkuloseinfektionen in der Schule entgegenzutreten. Ich weise zum Schluß dieser Ausführungen ausdrücklich auf die beiden bedeutsamen Mitteilungen von O. STEINMEYER und PAETSCH hin. Hierzu ist noch zu betonen, daß die Ende des Jahres 1929 veröffentlichten Leitsätze des Reichsgesundheitsrates zur Verhütung der Verbreitung der Tuberkulose durch Lehrpersonen in Schulen keineswegs den Wünschen der Tuberkuloseärzte entsprechen, „weil sie das vermissen lassen, was als A und O einer wirklich erfolgversprechenden Arbeit auf diesem Gebiete gefordert werden muß, nämlich die systematische Untersuchung der Lehrpersonen durch Fachärzte in bestimmten Zeitabschnitten (etwa alle 3—5 Jahre)“ (PAETSCH, S. 438). Es ist sogar festzustellen, daß die meisten Fälle von Lehrertuberkulose sich nicht auf Grund der Leitsätze des Reichsgesundheitsamtes vom 1. Juli 1929 hätten ermitteln lassen; diese Fälle mußten sich daher unter allen Umständen auf die Kinder auswirken (ICKERT). Aus diesem Grunde hält auch ICKERT die „*Schaffung von Bestimmungen, welche eine periodische Untersuchung für Lehrer und Lehrerinnen auf ansteckende Lungentuberkulose vorsehen, für unbedingt erforderlich*

und auch für tragbar“. Nach der Umfrage des Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose bei den einzelnen Ländern der Regierungen vom Oktober 1926 antworteten die Regierungen durchweg, daß die Besorgnis, daß Tuberkulose noch Dienst täten, unbegründet sei. Dementgegen standen Mitteilungen von STEINMEYER, der erschütternde Zahlen über die Lehrertuberkulose vortrug und mitteilte, daß zahlreiche in seiner Heilstätte aufgenommene Lehrpersonen bis kurz vor ihrem Kurbeginn trotz aller Ansteckungsfähigkeit unterrichtet hatten. In der von mir zitierten Arbeit finden sich weitere Einzelheiten, die das gleiche düstere und unbefriedigende Bild zeigen, was bereits aus einer Betrachtung der ersten von STEINMEYER mitgeteilten 136 Salzbrunner Fälle resultierte. Nach PAETSCH wurden in Heilstätten in den Jahren 1920—1927 741 Lehrer behandelt, von denen 411 offentuberkulös waren. *Von den 411 offenen kamen als offen in die Anstalt 291 und von diesen 291 hatten bis kurz vor Beginn der Kur 279 Lehrer unterrichtet!* Die Dauer der Infektiosität vor Beginn der Kur wurde auf Grund des Befundes und der Anamnese geschätzt auf: $\frac{1}{4}$ Jahr bei 42, $\frac{1}{2}$ Jahr bei 38, $\frac{3}{4}$ Jahr bei 23, 1 Jahr bei 25 und mehr als 1 Jahr bei 116 Lehrern! Mit positivem Bacillenbefund wurden 259 aus den Anstalten entlassen. Die Pensionierung konnte während der Kur nur bei 73 Lehrern eingeleitet werden. Nach Ablauf der Kur wollten 167 Lehrer sicher wieder unterrichten! Von den 411 ansteckungsfähigen tuberkulösen Lehrern wußte die Behörde von der Ansteckungsfähigkeit nur in 30 Fällen. Nun ist aber zu betonen, daß die Zahl der wirklich tuberkulösen und ansteckungsfähigen Lehrer um ein mehrfaches größer ist als die Zahlen von PAETSCH, der ja nur die Heilstättenpatienten gerechnet hat, denn es fehlen alle Fälle, die in ambulanter Behandlung, in Krankenhäusern usw. in Behandlung stehen. Die Zahlen von PAETSCH sind Mindestzahlen und schon sie allein stehen im krasssten Widerspruch zu den Behauptungen der Regierungen.

Es resultiert aus diesen Mitteilungen, daß an der Tatsache nicht zu zweifeln ist, daß *eine nicht unerhebliche Anzahl von Lehrern trotz ansteckungsfähiger Tuberkulose unterrichtet, daß die bestehenden Vorschriften völlig ungenügend sind und daß auch die Leitsätze des Reichsgesundheitsrates vom Jahre 1929 unzureichend sind.* Es ist keineswegs ein Sondergesetz für die Lehrer, wenn die systematische Untersuchung der Lehrpersonen durch Fachärzte unter Zuhilfenahme des Röntgenverfahrens für jeden Sozialhygieniker eine dringende Notwendigkeit ist.

„Die Verantwortung dafür, daß den Kindern eine gesunde Lehrkraft gegenübersteht, trägt der Staat, welcher er nicht durch Scheu vor Unkosten ausweichen darf, aber auch nicht aus lauter Rücksichtnahme auf einen Stand, der für unser ganzes Volk der unabhängigste sein müßte“ (O. STEINMEYER, S. 438).

d) Die Einzeluntersuchungen.

Als dritte Gruppe stellen sich neben die Umgebungsuntersuchungen sowie die Reihen- und Gruppenuntersuchungen die *Einzeluntersuchungen angeblich „Lungengesunder“*. In den früheren Ausführungen sind bereits eine Reihe von Untersuchungen zitiert worden, bei denen es sich im Grunde auch um derartige in diese dritte Gruppe nach BRAEUNING (7) gehörige handelt. Man kann naturgemäß verschiedener Ansicht darüber sein, ob es wirklich notwendig ist, daß zu einer jeden Untersuchung auch die Lungenuntersuchungen gehören, daß nach BRAEUNING verlangt werden muß, daß jeder, der wegen irgend eines Leidens

in einem Krankenhaus aufgenommen wird, durchleuchtet oder photographiert wird. Viele werden auch die weiteren Forderungen BRAEUNINGs für zu weit gesteckt halten, der ferner empfiehlt, Geisteskranke bei ihrer Aufnahme in die Irrenanstalt und später einmal jährlich zu untersuchen, ferner derartige Untersuchungen bei jedem Unfall sofort und etwa 4 Monate später vorzunehmen oder schließlich zu verlangen, daß zu jedem Gesundheitsattest für Behörden, Lebensversicherungen usw. eine Röntgenuntersuchung gehört. Zahlreichen berechtigten Forderungen bei den Umgebungs- und Reihenuntersuchungen stehen bei diesen Einzeluntersuchungen damit meines Erachtens zu weitgehende gegenüber. Es erscheint ratsamer, diese Forderungen zum mindesten vorläufig und in diesem Ausmaß zurückzustellen, um zunächst die Widerstände gegen die Umgebungs- und Reihenuntersuchungen erfolgreicher zu bekämpfen.

e) **Schlußsätze.**

Die Schlußsätze, die wir an das Ende dieses Abschnittes setzen möchten und die wir einer Mitteilung BRAEUNINGs entnehmen, zeigen in aller Eindringlichkeit die Wichtigkeit des Problems der Erfassung der Tuberkulösen und der Infektionsquellen. Schon die Ausführungen dieses Abschnittes dürften des weiteren gezeigt haben, eine wie erfolgreiche und verantwortungsvolle Arbeit durch die Tuberkulosefürsorgestellen geleistet wird und wie groß der Anteil dieser Einrichtungen an der Bekämpfung der Tuberkulose ist. Mit dieser Arbeitsrichtung aber, mit dem Bemühen eines rechtzeitigen Erfassens der Tuberkulösen, der schnellsten Abdichtung der Infektionsquellen und der Auffindung der Tuberculosis inappercepta sind die Fürsorgestellen der Mittelpunkt der modernen Tuberkulosebekämpfung geworden und es ist zu fordern, daß ihre Arbeit trotz der wirtschaftlichen Notlage in keiner Weise beeinträchtigt wird. Die Schlußsätze aber dieses Abschnittes sind die folgenden:

„Nur 15—25% aller Offentuberkulösen kommen zur Kenntnis des Arztes, solange sie noch an geschlossener Tuberkulose leiden. Eine erschütternd große Zahl Tuberkulöser sucht zwar verhältnismäßig rechtzeitig den Arzt auf, wird aber nicht als tuberkulös erkannt, weil ohne Röntgenuntersuchung eine frühzeitige Erkennung der Tuberkulose unmöglich ist. Wohl jeder Erkrankung an Tuberkulose geht ein vom Kranken nicht wahrgenommenes Stadium (Tuberculosis inappercepta) voraus, in dem in vielen Fällen das Schicksal des Kranken schon zu seinen Ungunsten entschieden wird, wenn er nicht auf dem Wege der ‚Röntgenuntersuchung scheinbar Gesunder‘, entdeckt wird. Nur in größter Zahl vorgenommene Röntgenuntersuchungen sowohl bei denen, die den Arzt aufsuchen, als auch bei solchen, die sich für gesund halten, kann zum rechtzeitigen Auffinden der Tuberkulösen führen. Man sage nicht, das seien Übertreibungen eines Spezialisten, man bedenke vielmehr, daß die klassische Methode jeder Seuchenbekämpfung ist, die Mittel, die sich als erfolgreich erwiesen haben, in größtem Umfange anzuwenden“ (BRAEUNING, 7).

Die Fortschritte in wissenschaftlicher und in praktischer Hinsicht haben die Leistungsfähigkeit der Tuberkulosefürsorgestellen um ein vielfaches erhöht. Die Tuberkulosefürsorge trägt in den letzten Jahren in ganz anderer Weise als früher zu dem erfolgreichen Kampfe gegen die Tuberkulose bei. Sie erschöpft sich nicht mehr in der Stellung der Diagnose, sie treibt aktive Seuchenbekämpfung und eine Expositionsprophylaxe, die durch die Auffindung und Abdichtung der Infektionsquellen, durch Umgebungs- und Reihenuntersuchungen in hervorragender Weise zur Bekämpfung der Tuberkulose beigetragen hat. Was die Durchführung anbetrifft, so scheint für die heutige Notzeit eine umfassende Bekämpfung auch dann möglich zu sein, wenn man sich nicht voll und ganz

auf den Standpunkt von BRAEUNING oder GEISSLER (vgl. S. 100) stellt, sondern wenn derzeit die Wahrheit in der Mitte gesucht wird und in entsprechender Weise durch die Fürsorgestellten gearbeitet wird. Wenn auch die statistischen Unterlagen durch die kurze Zeit dieser Arbeit noch nicht eindeutig sind, so sind doch bereits Differenzen feststellbar, die zweifelsohne für die erfolgreiche Arbeit der Tuberkulosefürsorge sprechen. Andererseits ist aber festzustellen, daß die Fürsorgestellten den Verlauf der Tuberkulose im großen in den letzten Jahrzehnten wahrscheinlich noch nicht bestimmend beeinflußt haben. Diese Erkenntnis bei der Betrachtung des Tuberkuloseablaufes über Jahrzehnte wird uns zwar bescheiden machen müssen, sie wird aber an der Bedeutung der Leistungsfähigkeit der Fürsorge im täglichen Kampf gegen die Tuberkulose und in der Jetztzeit nach Erreichen eines gewissen Tiefstandes der Tuberkulosesterblichkeit in den zivilisierten Ländern überhaupt nichts ändern. Die weiteren Entwicklungsmöglichkeiten, die durch die Fortschritte auf wissenschaftlichem Gebiet erzielt worden sind, müssen — soweit es die wirtschaftlichen Verhältnisse zulassen — erschöpft werden. Es wird die Aufgabe der nächsten Jahre sein, die Grenzen dieser Entwicklungsmöglichkeiten festzustellen.

3. Ehe und Tuberkulose.

Die Abschnitte „Ehe und Tuberkulose“ und „Tuberkulose und Schwangerschaft“ (Abschn. IX, 4, S. 119) können uns nur relativ kurz beschäftigen, trotz ihrer großen Bedeutung für die Tuberkulosebekämpfung. Das *Problem Ehe und Tuberkulose umfaßt drei Punkte*, denn es handelt sich hierbei 1. um die Beschaffenheit der Nachkommen einer Vereinigung, in der ein Teil tuberkulös ist; 2. um die Gefahr einer derartigen Verbindung für den gesunden Gatten und 3. um die mögliche Gefahr für den kranken Gatten. Zunächst haben unsere früheren Darlegungen bereits gezeigt, daß nach der Mehrzahl der Tuberkuloseforscher eine hereditäre Disposition der Kinder aus einer solchen Vereinigung für die Tuberkulose nicht besteht, wenn auch namhafte Eugeniker in neuerer Zeit dem widersprochen haben (vgl. Abschn. VI, S. 74). Die Infektionsgefahr hängt naturgemäß von der Schwere der Erkrankung und von der Beachtung hygienischer Vorsichtsmaßnahmen ab. Die Infektionsgefahr für den gesunden Gatten kann, sie braucht aber nicht groß zu sein. So hat KELLNER auf Grund sehr zahlreicher Untersuchungen von Ehegatten Tuberkulöser neuerdings gefunden, daß eine Erkrankung an Tuberkulose bei Ehegatten verhältnismäßig viel seltener vorkommt, als man zunächst annehmen möchte. Er hat nämlich festgestellt, daß es nur in etwa 3% aller verheirateten Offentuberkulösen zu einer Tuberkuloseerkrankung des Ehegatten kommt. Setzt man diese Zahl allerdings in Beziehung zur Erkrankungsziffer der Gesamtbevölkerung, dann ergibt sich, daß sie allerdings diese um ein vielfaches überragt. Danach ist die Gefahr, an Tuberkulose zu erkranken, in der Ehe Tuberkulöser etwa 10mal so groß als im allgemeinen bei der Gesamtbevölkerung. Da besonders begünstigende Momente für die tuberkulöse Erkrankung der Ehegatten in den der Arbeit zugrunde liegenden Fällen nicht festzustellen waren, ist anzunehmen, daß neben der Exposition auch dispositionelle Momente eine Rolle spielen dürften. In früheren Arbeiten ist durchweg ein *Eheverbot* gefordert worden. Dieser ablehnende Standpunkt ist aber in den letzten Jahren durch GABE und SCHMITT-

GRANDHOMME als zu einseitig und eng formuliert bekämpft worden. Diese Autoren setzen an die Stelle der starren Negierung, des Eheverbotes, eine im allgemeinen positivere Beurteilung, den *Ehekonsens*, den sie nur in einigen besonders gelagerten Ausnahmefällen zu verweigern raten. Es wird eine elastischere Anpassung an den Einzelfall unter stärkster Berücksichtigung der wirtschaftlichen und häuslichen Verhältnisse gefordert. Ferner seien das psychische Verhalten, Krankheitseinsicht, Belehrbarkeit und vor allem Verantwortungsgefühl zu berücksichtigen und es sei vor der Erteilung des Ehekonsens zu prüfen, ob „die notwendige geistige und sittliche Reife vorhanden ist“ (GABE). Im allgemeinen erscheint ein Entscheid nicht schwer, wenn es sich um eine ausgeheilte, inaktiv-latente, geschlossene Tuberkulose oder aber um einen schweren, offenen und fortschreitenden Prozeß handelt. Bei Fällen der ersten Gruppe werden kaum Bedenken geltend gemacht werden können, während man in der zweiten Gruppe vor einer Eingehung der Ehe dringend warnen muß (SCHULTZE-RHONHOF und K. HANSEN). Wir vermögen diesen Autoren auch in den folgenden Ausführungen zu folgen und zitieren im wesentlichen die Gedankengänge von F. SCHULTZE-RHONHOF und K. HANSEN. Während in den Fällen dieser beiden eben genannten Gruppen leicht zu raten ist, kann ein Entscheid bei den Kranken der breiten Übergangszone überaus schwer fallen. Es erscheint unmöglich, starre Gesetzesnormen aufzustellen und einer prinzipiellen Ablehnung der Ehe für Tuberkulose zuzustimmen.

„Man muß individualisieren und die Vorteile und Nachteile der Ehe im Einzelfall genauestens gegeneinander abwägen. Das hängt vor allem ab von den wirtschaftlichen und psychischen Pflegebedingungen, die durch die Ehe herbeigeführt werden. Sind Sicherheiten dafür gegeben, daß die genannten Umstände günstiger werden, so hat die Kranke natürlich größere Aussichten auf Heilung. Sehr viele berufstätige Frauen und Männer werden in der Ehe eine Gleichmäßigkeit der Lebensbedingungen erfahren, die im Gegensatz zur Unruhe von früher der Ausheilung nur günstig ist. Nach Auffassung der Fürsorgestelle ist zudem die fürsorgliche Betreuung verheirateter Personen im allgemeinen leichter und erfolgreicher durchzuführen“ (SCHULTZE-RHONHOF und K. HANSEN, S. 341).

Die nicht gering einzuschätzende Gefahr der Infektion des gesunden Partners, die andererseits bei der offenen Tuberkulose besteht, muß immer berücksichtigt werden. Jedoch haben wir oben ja bereits betont, daß eine solche Infektion durch Schutzmaßnahmen und durch Belehrung wesentlich zurückgesetzt werden kann. Die Gefahren sind geringer, wenn die Frau an offener Tuberkulose erkrankt ist, da die Übertragung auf den Mann seltener, als umgekehrt von dem Mann auf die Frau erfolgt. Natürlich wird man in jedem einzelnen Fall an diese Infektionsmöglichkeit denken müssen, wobei allerdings nicht übersehen werden darf, daß bei einer Aufrechterhaltung der gegenseitigen Beziehungen ohne Eheschließung die Infektionsgefahr nicht wesentlich geringer wird. Die Berücksichtigung der Gesichtspunkte, die sich auf die wirtschaftlichen und häuslichen Verhältnisse, auf die Sorgsamkeit des Kranken und seiner Einstellung zur Krankheit sowie eine gute fürsorgliche Betreuung beziehen, ermöglichen eine Einschränkung der Expositionsgefahr. Nochmals müssen wir besonders auf die neueren Untersuchungen seitens deutscher Tuberkulosefürsorgeärzte hinweisen, die sehr gut zeigen, wann und wo wir mit unserer Fürsorge besonders intensiv einzusetzen haben. Die Erfahrungen der Tuberkulosefürsorgestellen zeigen weiter, daß die statistischen Angaben, insbesondere jene von WEINBERG u. a., nur relativ sind und daß sie, absolut betrachtet, keineswegs so hoch sind, wie man

wohl zunächst anzunehmen geneigt sein wird. So besagen die Zahlen ALTSTADTS zum Beispiel nicht nur, daß die Männer tuberkulöser Frauen etwa 4mal und die Frauen tuberkulöser Männer etwa 11mal so häufig an offener Tuberkulose erkranken als die Gesamtbevölkerung, sondern diese sagen doch zugleich auch, daß von 100 Männern tuberkulöser Frauen 97,8 und von 100 Frauen tuberkulöser Männer 94,5 *keine* offene Tuberkulose bekamen (SCHMITT-GRANDHOMME). Ferner gibt HARTMANN aus der Bremer Fürsorgestelle an, daß er unter 100 Ehegatten Tuberkulöser bei 10,5 ebenfalls eine Tuberkulose fand; 89,5 sind also auch hier frei von Tuberkulose gewesen. SCHMITT-GRANDHOMME fand bei Umgebungsuntersuchungen eines Jahres unter 82 Ehegatten Offentuberkulöser 75 frei von Tuberkulose = 91,5%. Diese Zahlen schmälern naturgemäß in keiner Weise die Bedeutung der Feststellung der Übersterblichkeit der Gatten und Kinder Tuberkulöser an Tuberkulose sowohl für die Epidemiologie der Tuberkulose als auch für die praktische Fürsorgearbeit. Als Ursache sind natürlich in erster Linie die erhöhte Exposition der Gatten und Kinder Tuberkulöser anzusprechen. Alle Untersuchungen über die Tuberkulose in der Ehe und Familie zeigen eine Parallelität zwischen dem Grade der Exposition und dem der tuberkulösen Durchseuchung (REDEKER, GLUSSMANN, GEISSLER, BIERMANN, WEINBERG, BRAEUNING). *Für Ehegatten und Kinder Tuberkulöser bleibt nach allen neueren Untersuchungen tatsächlich nur die erhöhte Exposition als Grund ihrer besonderen Gefährdung übrig*; denn auch die Kinder sind hier einzuschließen, da eine ererbte Disposition oder eine besondere konstitutionelle Minderwertigkeit der Kinder Offentuberkulöser aus verschiedenen Gründen von der Mehrzahl der Tuberkuloseärzte abgelehnt wird (vgl. Abschnitt VI, S. 75). Diese Feststellungen sind deswegen von mehrfacher Bedeutung, weil sie uns im Prinzip von allen Bedenken befreien, die etwa vom eugenischen Standpunkt aus gegen die Eheschließung und Fortpflanzung eines Tuberkulösen bestehen könnten, vor allem deswegen, da noch keine wissenschaftlich hinreichend gesicherten Grundlagen dafür vorliegen, eine Fortpflanzung Tuberkulöser vom eugenischen Standpunkt als unerwünscht zu bezeichnen (SCHMITT-GRANDHOMME). Die Fürsorgearbeit ist aber in ihrem Schwergewicht auf die Expositionsprophylaxe in der Ehe und Familie Tuberkulöser zu legen und nur dann bietet auch das zu erwartende Schicksal der Gatten und Kinder Tuberkulöser keine grundsätzliche Gegenindikation gegen die Eheschließung eines Tuberkulösen (SCHMITT-GRANDHOMME). Die Aussprache zu dem zitierten Vortrag von SCHMITT-GRANDHOMME¹ auf der Tagung der Gesellschaft deutscher Tuberkulosefürsorgeärzte 1930 in Norderney bietet einen sehr interessanten Einblick in die gegensätzlichen Ansichten der Tuberkulosefürsorgeärzte. Aus der Mehrzahl der Diskussionsbemerkungen geht aber doch wohl hervor, daß man bei der Frage, ob man Tuberkulösen die Heirat oder die Fortpflanzung gestatten soll, nur streng individuell und von Fall zu Fall entscheiden kann. Man weiß ja zur Genüge, daß die Ehegatten von Tuberkulösen durch Tuberkulose gefährdet sind; es fehlen aber noch Untersuchungen darüber, warum in so sehr vielen Fällen die Tuberkulose dieses Ehegatten ausbleibt. Derartige Untersuchungen müßten nach drei Richtungen ausgedehnt werden: nach der Seite der Exposition, der Konstitution und der sozialen Umwelt.

¹ SCHMITT-GRANDHOMME: Beitr. klin. Tbk. 75, 233—237 (1930).

Nicht gar so selten trifft man bei Ärzten noch heute die Auffassung vertreten, wie sie etwa dem Standpunkt von MARAGLIANO entspricht, daß bei jeder tuberkulösen Frau die Schwangerschaftsunterbrechung zu fordern sei. Man muß diesen Standpunkt als geradezu fanatisch bezeichnen und dies umsomehr, weil nach Ansicht dieser Autoren der Eingriff um so eher indiziert sei, je umschriebener die Tuberkulose und je besser der Allgemeinzustand ist. Ein solcher extremer Standpunkt vernichtet natürlich völlig unnötig zahllose Kinderleben und bringt unnötigerweise viele Frauen um ihr Mutterglück. Zweifellos hat die Tuberkulose das größte Kontingent zur Schwangerschaftsunterbrechung gestellt. In den vorangehenden Abschnitten haben wir ja von den verschiedensten Gesichtspunkten aus die Fragen der Vererbung, der hygienischen Situation usw. behandelt, worauf verwiesen werden muß. Unseres Erachtens vermögen wir nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft keinerlei weitgehende Folgerungen in dem Sinne zu ziehen, etwa einer Tuberkulösen oder tuberkulös Belasteten aus eugenischen Gründen die Ehe zu verbieten oder etwa aus dem gleichen Grunde die Schwangerschaft zu unterbrechen, da wir vorläufig eine ererbte Disposition ablehnen müssen und vielmehr der Exposition den entscheidenden Einfluß zusprechen. Wir sehen ja auch, daß das Geburtsgewicht der Kinder tuberkulöser Eltern sich nach FORSSNER in ganz normalen Grenzen hält. Die Kinder tuberkulöser Eltern, sofort aus dem gefährlichen Milieu herausgenommen, zeigen nach den französischen Untersuchungen durchaus normale Zahlen hinsichtlich ihrer weiteren Entwicklung. So erkrankten von 23 000 Pariser Kindern tuberkulöser Eltern, die durch das Oeuvre Granchez auf dem Lande erzogen wurden, nur 7 an Tuberkulose, von denen zwei daran starben; von 2450 Kindern eines belgischen Hilfswerkes starb nur ein Kind an Tuberkulose. Die größte Gefahr in der Ehe Tuberkulöser droht den Kindern, eine Gefahr, die sich abhängig zeigt von den sozialen und hygienischen Verhältnissen und von der Erkrankungsform des Exponierenden. Stets muß naturgemäß bei der Eheberatung das gefährdete Interesse der Nachkommenschaft besonders in den Vordergrund gestellt werden und es kann daher bei schweren Offentuberkulösen mit vielem Auswurf nicht eindringlich genug auf dieses Gefahrenmoment hingewiesen werden (E. GABE). Auch bei nur geringem Auswurf oder nur zeitweilig offenen Tuberkulösen ist die Gefahr für das Kind stets sehr groß. Oft können nur durch Trennung von Mutter und Kind erfolgreich die Gefahren herabgemindert werden. Auf diesem Gebiet liegen besonders gute Erfahrungen seitens der französischen Tuberkuloseärzte vor, bei denen die Tuberkulosebekämpfung in erster Linie in Form einer Trennung der Kinder von den tuberkulösen Eltern durchgeführt wird.

Die vorstehenden Darlegungen erschöpfen aber das Thema nicht, da wir ja stets mit der *Möglichkeit einer Schwangerschaft und der Aufzucht eines Kindes im tuberkulosegefährdeten Milieu rechnen müssen*. Von der Bedeutung der Gravidität für die tuberkulöse Frau sprechen wir im folgenden Abschnitt IX, 4, S. 119, über das Schicksal der Kinder tuberkulosekranker Eltern ist bereits in den Abschnitten V—VIII die Rede gewesen. Bei der Frage aber, ob eine Gravidität eintreten oder verhütet werden soll, bestehen andere Voraussetzungen, die andere Entscheidungen nach sich ziehen können, als sie bei gegebener Schwangerschaft geboten werden (SCHULTZE-RHONHOF und K. HANSEN). Ihre Beantwortung dürfte aus den vorausgegangenen Ausführungen klar hervorgehen. Auf einen

Gesichtspunkt muß im folgenden noch eingegangen werden, nämlich auf die Frage: *Sterilisierung und Schwangerschaftsverhütung*. Es handelt sich hier um ein überaus schwieriges Problem, denn es fragt sich, ob wir zur Dauersterilisierung berechtigt sind oder nur antikonzeptionelle Mittel empfehlen sollen, die eine tuberkulöse Kranke vor dem Eintritt einer Schwangerschaft bewahrt. Viele Autoren lehnen eine Dauersterilisierung ab, weil dieser Eingriff in prognostisch günstigen Fällen unzulässig, in prognostisch ungünstigen Fällen zwecklos ist und weil man nicht in allen Fällen ganz sicheres über eine Prognose sagen kann. Naturgemäß ist zunächst Klarheit darüber zu schaffen, ob eine tuberkulöse Frau überhaupt konzipieren darf. Auch hier sehen wir wieder zwei Gruppen, die Frauen mit einer abgelaufenen oder völlig latenten, inaktiven Tuberkulose bzw. die Frauen mit einem fortschreitenden aktiven und womöglich noch offenen Prozeß. Bei den Frauen der ersten Gruppe entfallen die Voraussetzungen für eine Dauersterilisierung, obschon bei ihnen in praxi sehr häufig anders verfahren wird. Hingegen verhält es sich bei den Kranken, deren Prozesse noch die Zeichen der Aktivität und Progredienz aufweisen, wesentlich anders; sie sind von einer Schwangerschaft abzuraten und wir teilen durchaus den Standpunkt von SCHULTZE-RHONHOF und K. HANSEN, die trotz einer gleichzeitig ablehnenden Haltung in der Frage der Schwangerschaftsunterbrechung bei diesen Fällen zu einer Verhütung der Schwangerschaft veranlaßt werden. Eine tuberkulöse Frau mit offenen und fortschreitenden Prozessen soll also nicht konzipieren. Welches ist nun die geeignetste Methode der Schwangerschaftsverhütung? Auch hier sind wieder zwei Gruppen zu unterscheiden. Die eine Gruppe stellt jene Frauen dar, bei denen eine Tuberkulose ausheilen kann oder doch so weit unter Umständen gebessert werden kann, daß gegen eine erneute Gravidität keine Bedenken mehr bestehen. Bei diesen Fällen wird keine Dauersterilisierung, sondern ein Präventivverkehr anzuraten sein. Auf die noch ungeklärten und schwierigen Fragen einer temporären Sterilisierung (Röntgenamenorrhöe, hormonale Sterilisierung, temporäre operative Sterilisierung) kann ich hier nicht eingehen (vgl. SCHULTZE-RHONHOF und K. HANSEN), ihr dürften auch zahlreiche Fehler- und Gefahrenquellen anhaften, die ihre Eignung als im höchsten Grade unsicher erscheinen lassen. Bei der zweiten Gruppe, bei der eine Dauersterilisierung zulässig oder geboten erscheint, handelt es sich um die schweren, prognostisch mit großer Wahrscheinlichkeit ungünstigen Fälle. WINTER formuliert die Vorbedingungen zur Dauersterilisierung etwa in dem Sinne, daß eine Anzeige gegeben sei a) wenn das Stadium der Tuberkulose bei vorübergehendem Schutz vor Schwangerschaft eine Ausheilung nicht mehr erwarten läßt; b) wenn die Lebensverhältnisse der Frau nicht gestatten, sich einer zur Ausheilung notwendigen Behandlung zu unterwerfen (Lungenheilstättenbehandlung); c) in allen Fällen von Larynxtuberkulose. Mit vollem Recht betonen SCHULTZE-RHONHOF und HANSEN sowie WINTER, daß eine Berücksichtigung sozialer Faktoren keineswegs so weit getrieben werden dürfe, daß hieraus schließlich eine rein soziale Indikationsstellung erwachse, denn soziale Verhältnisse dürfen nur in Verbindung mit einer schwerwiegenden medizinischen Indikation gewertet werden. Als Methode für die Dauersterilisierung werden die Röntgenbestrahlungen mit größeren Dosen, die Radiumkastration und operative Maßnahmen empfohlen. Als Verfahren der Wahl muß unseres Erachtens eine operative, die Ovarialfunktion erhaltene Methode gewählt werden.

Die Wege sind verschiedenartig: Tubensterilisation, Entkapselung der Ovarien, Totalexstirpation des Uterus, Corpusexstirpation u. a. PANKOW, SCHULTZE-RHONHOF und K. HANSEN u. a. empfehlen die Tubensterilisation nach MENGE, die sicheren Schutz vor Empfängnis gewährt und die bei Anwendung der Lokal- oder Sacralanästhesie auch für die Tuberkulose einen einfachen Eingriff darstellt.

Wir haben in der vorliegenden Arbeit auf eine Behandlung der Frage „Ehe und Tuberkulose“ nicht verzichten können, da dieses Problem in bevölkerungspolitischer und in fürsorglicher Hinsicht von allergrößter Bedeutung ist. Es muß sich auf diesem Gebiet eine noch intensivere Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Fürsorgestellen anbahnen, denn es liegt fast ausschließlich in der Hand der Fürsorge, hier weitere und erfolgreiche Arbeit zu leisten, eine Arbeit, die der Erhaltung des Lebens zahlreicher Kinder und der Bewahrung ihrer weiteren Gesundheit bei Erhaltung des Lebens der zugehörigen Mutter dient.

4. Schwangerschaft und Tuberkulose.

Die Mehrzahl aller Tuberkuloseärzte und Geburtshelfer, die sich in früheren Jahren und Jahrzehnten mit einer Bearbeitung dieser Frage beschäftigt haben, neigte durchweg der Ansicht zu, in der Kombination von Lungentuberkulose und Schwangerschaft eine sehr ernste Komplikation zu sehen. Auch in neueren Arbeiten wird immer wieder darauf hingewiesen, daß auffällige Verschlechterungen des tuberkulösen Prozesses im unmittelbaren Anschluß an die Gravidität auftreten. In allerjüngster Zeit haben sich — trotz gegenteiliger Auffassungen beispielsweise von LYDTIN und LINDE u. a. — die Urteile vielfach gewandelt. Nicht nur Geburtshelfer (MENGE, SELLEHEIM, OPITZ, A. MAYER), sondern vor allem auch eine große Reihe von Tuberkulosespezialisten (CURSCHMANN, DIEHL, GABE, SCHERER, BURCKHARDT u. a.) äußern sich in diesem Sinne. Jedoch sind wir von einer Einigung auf diesem praktisch so überaus wichtigen Gebiet noch weit entfernt. Die Mehrzahl aller Ärzte dürfte auch heute noch auf dem Standpunkt stehen, daß ein möglichst frühzeitiger Abbruch der Schwangerschaft bei solchen Frauen, die an einer Tuberkulose leiden, eine notwendige therapeutische Konsequenz darstellt. Durch die Bereicherung der Behandlungsmöglichkeiten der Tuberkulose, durch die bessere Kenntnis des klinischen Bildes ergeben sich aber auch Änderungen in der Beurteilung des Problems Schwangerschaft und Tuberkulose. In sehr eingehenden und wichtigen Darlegungen nehmen F. SCHULTZE-RHONHOF und K. HANSEN zu dem Gesamtproblem Stellung, worauf ausdrücklich verwiesen sei. Wir vermögen aus ihren Ergebnissen, die sich in konservativen Bahnen bewegen und denen wir zum größten Teil beitreten müssen, nur die wichtigsten Schlußfolgerungen zu zitieren. Hiernach ist ein Einfluß von Schwangerschaft und Geburt auf einen bestehenden Lungenprozeß bisher noch nicht in eindeutiger Weise nachgewiesen. Selbst die bevölkerungstatistischen Untersuchungen können eine auf die Gravidität zu beziehende Häufung der Sterblichkeit bei tuberkulösen Frauen nicht erweisen, vielmehr machen die Untersuchungen im Gegenteil bevölkerungstatistisch den Ausschluß eines derartigen Zusammenhanges wahrscheinlich. Soweit Verschlimmerungen der Tuberkulose mit einer Gravidität koinzidieren, handelt es sich gewöhnlich um prognostisch an sich ungünstige Fälle. Ein kritisch durchgeführter Vergleich der Heilerfolge bei unterbrochenen und nicht unter-

brochenen tuberkulösen Schwangeren zeigt, daß die Ergebnisse in beiden Gruppen völlig gleich sind. So werden diese Autoren zu der Schlußfolgerung gezwungen, daß auch diese Erfahrung in keiner Weise berechtigt, in der Schwangerschaft die Ursache einer evtl. koinzidierenden Verschlechterung der Tuberkulose zu sehen. *Damit kann auch die Unterbrechung nicht die Behandlungsmethode der Wahl sein.* Durch die neuen aktiven Verfahren der Tuberkulose-therapie haben die Behandlungsmöglichkeiten unter Ausschluß der Unterbrechung auch für die tuberkulöse Schwangere eine außerordentliche Erweiterung erfahren. F. SCHULTZE-RHONHOF und K. HANSEN fordern die besondere Schaffung von Heilstätten für tuberkulöse Gravide sowie die Angliederung von fachärztlich geleiteten Entbindungsabteilungen an diese Heilstätten. An der Frauenklinik in Heidelberg besteht seit MENGE eine besondere Station für gravide tuberkulöse Frauen, deren Einrichtung sich seit vielen Jahren aufs beste bewährt hat. Auf Grund der hier gewonnenen Erfahrungen halten sich SCHULTZE-RHONHOF und HANSEN für berechtigt, jeder tuberkulösen bzw. tuberkulosegefährdeten Frau, die ein Kind zu haben wünscht, das Austragen der Schwangerschaft unter geeigneten Pflegebedingungen zu gestatten.

Auf keinen Fall darf man, wie es vielfach geschieht, das *Schicksal der Kinder als eine Hilfsindikation zur Unterbrechung* werten, da man im Einzelfalle mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Geburt eines gesunden und vollwertigen Kindes rechnen muß. Die Gefahren des tuberkulösen Milieus können und müssen dann durch Fürsorgemaßnahmen abgemindert werden, wie es ja auch geschehen muß, wenn nicht die Mutter, sondern der Vater als Infektionsquelle in Betracht kommt. Die Bemerkungen von SCHULTZE-RHONHOF und K. HANSEN sind durchaus richtig, wenn sie sagen, daß in dem letzten Falle, wenn der Vater als Infektionsquelle in Betracht kommt, noch niemand auf den Gedanken gekommen wäre, die Tuberkulose des Vaters als Anzeige zur Frucht- abnahme bei der gesunden Mutter zu fordern, obgleich die Sterblichkeit auch dieser exponierten Kinder sehr hoch ist (WEINBERG).

Noch ein kurzes Wort sei zur Frage des *Einflusses der Schwangerschaftsunterbrechung auf die Tuberkulose* gesagt. Es ist keineswegs so, daß alle Kliniker diesen Eingriff für ungefährlich halten (vgl. SACHS, KÜHNE, RIST u. a.). Auch E. GABE betont, daß er wiederholt einen zeitlichen Zusammenfall bei einer frühzeitigen Unterbrechung mit einer auffallenden Verschlechterung des objektiven Befundes und des Befindens festgestellt habe. „Wie zu Unrecht die Gefahren der Schwangerschaft oft überschätzt werden, beleuchten die wohl in keiner Heilstätte für weibliche Kranke absolut seltenen Fälle, in denen wiederholter Schwangerschaftsunterbrechung — bisweilen im Turnus: Unterbrechung, Geburt, Unterbrechung, Geburt — normale Geburten gesunder Kinder ohne jede Schädigung der Mutter folgen und . . . die Unsicherheit peinlich ans Licht drücken, die der Befürwortung der Unterbrechung anhaften“ (E. GABE, S. 105). Zum Schluß darf der Ausspruch von ROEPKE, eines warmen Befürworters der Schwangerenfürsorge, angeführt werden (zit. nach E. GABE): „Der künstliche Abort kann nicht das letzte Stadium in der Behandlung tuberkulöser Schwangerer sein. Unser Bestreben muß dahin gehen, die Tuberkulose mit Erhaltung der Schwangerschaft so günstig zu beeinflussen, daß sie keine Gefahr mehr bringt. Es wird noch zu oft, fast regelmäßig, versäumt, eine zielbewußte Behandlung der Tuberkulose einsetzen zu lassen“.

Zusammenfassend können wir zu den Fragekomplexen „Ehe und Tuberkulose“ und „Schwangerschaft und Tuberkulose“ sagen, daß auch hier die Fürsorgearbeit von allergrößter Bedeutung geworden ist. Diese Fürsorgearbeit hängt im wesentlichen zusammen mit einer großzügigen Tuberkuloseprophylaxe. Der Schutz der Kinder (im 1. Lebensjahr und später in den Pubertätsjahren!) ist eine der wichtigsten Aufgaben der Tuberkulosebekämpfung und steht gerade auch auf diesem Gebiete an allererster Stelle. Da die Tuberkulose aber ihre wichtigsten Infektionsherde in der Familie selbst hat, muß die Fürsorge hier auch besonders eingreifen und wir verlangen ihr Eingreifen hier sowohl vom Standpunkt des Hygienikers, des Geburtshelfers als auch des Tuberkulosearztes. Die tuberkulösen Mütter bedürfen während der Schwangerschaft, während des Wochenbettes und in der Zeit nach der Geburt einer besonderen Wartung, die ihnen zum Teil bereits in Sonderkliniken (Frankreich und Deutschland beispielsweise in Heidelberg) gewährt wird. Ganz im allgemeinen aber fehlt in den meisten Ländern und auch bei uns in Deutschland eine hinreichende Fürsorge für die Mutter während der Schwangerschaft, Geburt und der nächsten Folgezeit. Leider fehlt vor allem auch sehr oft die Möglichkeit einer völligen und sofort einsetzenden Trennung der Kinder von der Infektionsquelle. Tritt bei einer tuberkulösen Frau eine Sachschwangerschaft ein, dann ist dringend zu fordern die Zulassung „der Schwangeren zu den Heilstätten, nach Entbindungsanstalten für diese Kranken, nach ihrer energischen Behandlung mit den geeigneten Mitteln der Tuberkulosebekämpfung überhaupt“ (F. SCHULTZE-RHONHOF und K. HANSEN, S. 339—340). Ferner ist eine Trennung des Säuglings von der Mutter während des 1. und 2. Lebensjahres unbedingt anzustreben.

Es war notwendig, die beiden Abschnitte IX 3 und IX 4 relativ kurz zur Darstellung zu bringen; ich möchte aber ausdrücklich betonen, daß diese Kürze in keinem Verhältnis zu der Wichtigkeit der besprochenen Probleme an sich steht und daß vor allem auch die Schwierigkeiten auf diesem Gebiet überaus groß sind. Es konnte unmöglich auf alle diese sehr komplizierten und dem Einzelfall anzupassenden Erwägungen eingegangen werden. Es sollte nur die Bedeutung dieser Fragen für die moderne Tuberkulosebekämpfung und der wichtige Anteil der praktischen Fürsorgearbeit an diesen Gebieten gebührend zum Ausdruck kommen.

5. Die Tuberkulose der Asozialen.

Die kurz nach dem Kriege stark angestiegene Welle der Tuberkuloseerkrankungs- und Sterblichkeitsziffern hat überall ein gesteigertes Verlangen nach gesetzgeberischen Maßnahmen erweckt. Es wurde immer wieder die Frage der *Zwangsabsonderung* für solche Kranken betont, die durch ihr Verhalten eine große Ansteckungsgefahr für ihre Umgebung sind und bei denen mit den gewöhnlichen Fürsorgemaßnahmen eine Besserung nicht zu erreichen ist. Bei derartigen widerspenstigen Elementen stehen die Fürsorgeorgane nicht selten völlig machtlos da. KREUSER und DEUSTER berichten über eine Rundfrage bei den Wohlfahrtsämtern des Saargebietes, daß die Zahl der Zwangsabsonderungen zwischen 4,7 und 0,9 pro Jahr auf je 100 000 Einwohner schwankt. Jedoch erscheint es erforderlich, diesen ganzen Fragenkomplex einer besonderen zusammenfassenden Bearbeitung zu unterziehen, da es heute absolut sicher ist, daß wir mit einer beträchtlichen Menge asozialer Tuberkulöser zu rechnen haben,

asozial in dem Sinne, daß sie auch antisozial sind. Nach BRAEUNING sind sogar ungefähr 5 Asoziale auf 100 offene Tuberkulose zu rechnen und nach einer Übersicht von AUGSTEIN beläuft sich die Zahl auf 3,4 bis 6,0 — also gut übereinstimmende Ziffern. Wenn wir annehmen, daß 200 000 offene Tuberkulose im Jahre 1929 gemeldet sind, dann ergibt sich nach BRAEUNINGs Rechnung, daß wir im Durchschnitt eines Jahres mit 10 000 asozialen Tuberkulösen zu rechnen haben. Wenn man bedenkt, daß gerade von diesen Leuten aus eine große Anzahl Neuerkrankungen zustande kommen und rechnen wir vorsichtig die Familienzahl mit drei Personen, so können wir sagen, daß durch alle Asozialen im Jahre mindestens 30 000 Neuerkrankungen auftreten können (AUGSTEIN). Wir stellen damit die Tuberkulose der Asozialen jener der Sozialen gegenüber. Wenn sozial der Gedanke der Gemeinschaft und des Zusammenlebens ist, wobei die Empfindung der Zugehörigkeit untereinander und des Zusammenlebens bestehen bleibt und wenn sozial sein und sozial handeln etwas Positives ist — dann ist alles antisoziale mit dem bewußten Empfinden verknüpft, sich gegen die Gesellschaft aufzulehnen und gegen sie zu handeln. Jene Menschen können wir als asozial bezeichnen, die einmal nicht sozial denken, dann aber auch gegen das Soziale verstoßen, ohne das Bewußtsein dafür zu haben. Sie sind also unbewußt nicht sozial, können aber auch durch ihr asoziales Verhalten wieder antisozial werden. Die Asozialen und die Antisozialen gehören in die große Gruppe der Sozialminderwertigen, wobei der Begriff antisozial der viel weitergehendere ist. Antisoziale Gesinnung setzt eine bewußt feindliche Haltung und eine gewisse Aktivität voraus, während die asoziale Gesinnung Mangel an Interesse für fremdes Leben, Gleichgültigkeit bis hinab zur Indifferenz bedeutet (AUGSTEIN). Zu den uns besonders interessierenden Asozialen gehören die Geisteskranken, Schwachsinnigen, dann aber auch die Arbeitsscheuen, Vagabunden, Alkoholiker, Landstreicher, Dirnen, Prostituierte, Süchtige (während zu den Antisozialen die gemeingefährlichen Geisteskranken und die Schwerverbrecher gehören). Es ist aber im Grunde für uns gleichgültig, diese Trennung zwischen Asozialen und Antisozialen schärfer durchzuführen, denn die große Mehrzahl der Asozialen kann jederzeit antisozial werden (Trinker, Prostituierte, Landstreicher usw.): die Übergänge sind fließend und man wird in der Praxis beide Gruppen als eine behandeln (unter der Voraussetzung, daß man sich über den letzten Begriff der einzelnen Worte klar ist). E. AUGSTEIN berichtet über genauere Erhebungen an 462 asozialen Tuberkulösen, die er in mehrere Gruppen aufteilt: die einfachsten Fälle asozialen Verhaltens erklären sich vom pekuniären Standpunkt aus (Weigerung irgend eines Zuschusses für Heilstättenunterbringung oder sonstige Fürsorgemaßnahmen bei Vorhandensein geldlicher Mittel). Eine ganze Reihe von Fällen zeigt eine absolute Unbelehrbarkeit von Grund auf; die Ursache hierfür liegt in den verschiedensten Gründen (falsche Scham, Furcht vor Verlust der Arbeit und Stellung, Indolenz und Trägheit). Diesen Gruppen gegenüber steht die wirklich große Gruppe der *Antisozialen*. Hier gibt es zahlreiche Leute, die auf dem Standpunkt stehen, daß — wenn sie krank sind und da sie krank sind — auch andere ruhig krank werden sollen. Ganz gleich ist es hierbei, ob es sich um Bekannte und Nachbarn handelt oder um die eigene Ehefrau und die eigenen Kinder. Erschütternde Beispiele finden sich bei E. AUGSTEIN (S. 242), an denen deswegen nicht zu zweifeln ist, weil es sich um Berichte und Beobachtungen einer großen Zahl von Ärzten handelt. Diese Kranken spucken absicht-

lich den tuberkelbacillenhaltigen Auswurf ins Essen, spucken ins Taschentuch und wischen dann den Kindern Hände und Gesicht ab, sie schlafen trotz Vorhandenseins der Möglichkeit absichtlich nicht allein in einem Zimmer oder in einem Bett, sie lehnen jede Heilstättenkur ab, verweigern jede Untersuchung und dulden auch keine Umgebungsuntersuchungen, sie nehmen Untermieter auf und schlafen oft zu 6—8 Personen in einem Zimmer. *Prostituierte* nehmen keine Rücksicht auf ihren Krankheitszustand, vermeiden selbstverständlich auch jede Untersuchung, damit ihrem Geschäft nicht geschadet wird. Eine besondere Gruppe stellen die *Trinker* mit offener Tuberkulose dar. An Gewohnheitstrinker kommt man überhaupt nicht heran, Quartalsäuffer sind wenigstens gelegentlich belehrbar, in den Zeiten ihrer Rückfälligkeit halten sie naturgemäß aber nichts von dem, was sie vorher versprochen haben. Aus unserem Heidelberger sozialhygienischen Seminar hat R. SELKE sechs Lebensläufe kürzlich als einen sozialhygienischen Beitrag zur Frage *Alkoholismus und Tuberkulose* veröffentlicht. Ich möchte auf die dort mitgeteilten Fälle hinweisen, die — alle verschiedenartig — uns zu der Schlußfolgerung zwingen, daß die bisher üblichen Wege zur Behandlung und zur Heilung tuberkulöser Trinker nicht zu irgend einem Erfolg geführt haben.

„Hat ein Trinker Tuberkulose, so steht im Vordergrund des Krankheitsbildes und Geschehens nicht die Tuberkulose mit ihrer großen Neigung zum Stillstand und Selbstheilung in einem Falle und zu rascher Lebensvernichtung im anderen, sondern die *Sucht* — denn sie ist es, die therapeutischer Beeinflussung des Kranken den Weg verlegt. Man hat den Eindruck, daß diese selbstverständliche Auffassung noch immer nicht Gemeingut der Ärzte, selbst der Sozialärzte und nicht der Wohlfahrtsämter geworden ist. Der Süchtige, der Alkoholist so gut wie der Morphinit, wenn überhaupt, kann nur durch den Psychiater und nur in der geschlossenen Anstalt gebessert oder gar geheilt werden. Die Tuberkulose und jedes andere Leiden ist Komplikation oder ‚zweite Krankheit‘, deren Qualen durch die narkotisierende und euphorisierende Wirkung des Genußmittels dem Kranken nicht zum Bewußtsein kommen. . . . der Trinker anerkennt und lernt keine Prophylaxe und verwendet alle Fürsorgemittel, auch die für seine Familie, für Alkoholbeschaffung. Wer tuberkulöse Trinker in großer Zahl an sich vorbeiziehen sah und dem dabei Gelegenheit geboten wurde, die Fürsorgeakten einzusehen, dem offenbart sich die Unzulänglichkeit unserer Abwehrmaßnahmen gegen diese Gruppe gefährlicher Asozialer, denn diese allein verursachen die Mißstände; sie sind überall die gleichen“ (R. SELKE).

Die Ausgaben der Wohlfahrtsämter usw. für derartige Trinkerfamilien sind bei negativen Erfolgen außerordentlich hoch. Die Lebensschicksale tuberkulöser Trinker, über die aus unserem Seminar berichtet wurde, genügen zum Nachweis (R. SELKE): 1. daß für diese viele Mühe und große Fürsorgemittel erfolglos aufgewandt werden; 2. daß sie wegen ihrer Undiszipliniertheit, ob ledig oder verheiratet, für ihre nächste Umgebung gefährlicher sind als geistig normale Phthisiker; 3. daß sie heilstätten- und krankenhausasozial sind und dorthin überhaupt nicht eingewiesen werden sollten und 4. daß der tuberkulöse Trinker entmündigt und prinzipiell in einer für Tuberkulose eingerichteten Abteilung einer Irrenanstalt untergebracht und im Falle unsicherer Heilung der Trunksucht in einer „Heil- und Pflgeanstalt“ asyliert werden sollte.

Die antisozialen und asozialen Tuberkulösen finden sich in allen Bevölkerungsschichten. Sicherlich könnte ein gewisser Teil der asozialen Tuberkulösen sozial gemacht werden, wenn die behandelnden Ärzte instande wären, daß Verständnis für die Psyche des Tuberkulösen aufzubringen (AUGSTEIN). Welche Maßnahmen können aber nun diesen Leuten gegenüber getroffen werden? Auf

die Forderungen aus unserem Seminar (R. SELKE) und des Heidelberger Tuberkulosekrankenhauses (Prof. FRÄNKEL) habe ich schon hingewiesen und es ist ICKERT völlig zuzustimmen, daß es eine große Anzahl asozialer Tuberkulöser gibt, mit denen praktisch sehr wenig anzufangen ist. Zu den uns bisher zur Verfügung stehenden gesetzlichen Mitteln ist zu sagen, daß das im Vordergrund stehende preußische Gesetz zur Bekämpfung der Tuberkulose vom 4. Juli 1923 durchaus unklar ist und eigentlich von allen verworfen wird. Das was zur Zeit als Gesetz besteht, ist nicht zu gebrauchen. Die Mehrzahl der Tuberkulosefürsorgeärzte und viele Sozialhygieniker verlangen ein Reichstuberkulosegesetz. Nur auf Grund eines solchen Gesetzes kann die Tuberkulose energisch bekämpft werden. Auf diese Fragen komme ich in dem Abschnitt IX, 8, S. 133 zurück. Zwar muß das Volk im allgemeinen auch erst wissen, was Tuberkulose ist und wir müssen bekennen, daß die hygienische Volksbelehrung bisher eigentlich wenig Erfolge zu verzeichnen hatte (vgl. Abschn. IX, 9, S. 136).

Zusammenfassend muß man sagen, daß es eine große Zahl unbelehrbarer asozialer Tuberkulöser gibt, gegen die man bisher nicht in der Lage war, ausreichend vorzugehen. Dies kann nur erreicht werden durch Schaffung eines Reichstuberkulosegesetzes. Nur derart bekommen wir im Kampfe gegen die asozialen offenen Tuberkulösen eine Waffe in die Hand, mit der man jenen großen und besonderen Gefahren begegnen kann, die gerade von diesen Leuten ausgehen. Es besteht wohl kein Zweifel über die Notwendigkeit ihrer Erfassung, aber sie ist sinnlos, wenn ihre Versorgung fehlt und dieser Gefahr gehen wir nicht nur entgegen, sondern wir sind wegen des Mangels der erforderlichen Mittel bereits mitten in den Schwierigkeiten, die eine weitere erfolgreiche Fürsorgearbeit aufs stärkste gefährden! Wenn auch die Tuberkulosesterblichkeit bisher ohne ein Reichstuberkulosegesetz außerordentlich gefallen ist und einen Tiefstand erreicht hat, der nach Ansicht vieler nicht mehr unterschritten werden kann, so sind wir andererseits aber auch heute an einem Punkte angelangt, bei dem wir mit um so größerer Energie uns gegen solche Gefahren wenden müssen, die den theoretisch und praktisch im Kampfe gegen die Tuberkulose Mitarbeitenden bisher weniger bewußt waren. Zweifelsohne sind auf diesem Gebiet in den letzten Jahren bereits beträchtliche Erfolge erzielt worden (vgl. KREUSER, W. KÖNIG), wobei auch besonders auf die amerikanischen Erfahrungen hingewiesen werden darf. Es bliebe aber einem Reichstuberkulosegesetz vorbehalten, anzuordnen (W. KÖNIG), daß die laufende und die Schlußdesinfektion, die Belehrung der Kranken und Angehörigen sowie die Absonderung ansteckungsfähiger Tuberkulöser, falls dies nach dem Urteil der Fürsorgestelle und nach der ganzen Lage des Falles zur Verhinderung einer weiteren Verbreitung der Krankheit notwendig erscheint, stattfinden muß und daß nicht-einsichtige, leichtfertige und widerspenstige Kranke dieser Art zwangsweise, im Unvermögensfalle auf öffentliche Kosten bis zum Verschwinden der Ansteckungsfähigkeit abgesondert werden müssen.

6. Die Bedeutung der Alterstuberkulose.

In der allgemeinen Praxis, aber auch in vielen Hand- und Lehrbüchern wird die überaus wichtige *sozialhygienische Bedeutung der Alterstuberkulose* oft übersehen und nur selten in ihrer wichtigen Rolle ausreichend gewürdigt. Unsere

Kenntnisse über die statistische Bedeutung der Alterstuberkulose sind, da sie sich ja im wesentlichen nur auf die Sterblichkeit stützen, recht lückenhaft wegen des Fehlens sicherer Kenntnisse über die Erkrankungshäufigkeit. Unsere Ausführungen in vorangegangenen Abschnitten, die sich mit der Zahl der an Tuberkulose Verstorbenen verschiedener Altersgruppen und verschiedenen Geschlechts beschäftigten, ließen erkennen, daß der Altersaufbau der Bevölkerung in den letzten Jahren, besonders in der Nachkriegszeit, wesentliche Änderungen erfahren hat. So haben die Altersgruppen über 60 Jahre im deutschen Reich von 1910—1925 um 32% (60—65) bzw. 23,3% (70—75) zugenommen. Die Statistik lehrt nun, daß im Alter von 60—70 Jahren beim männlichen Geschlecht eine deutlich höhere Tuberkulosesterblichkeit vorliegt und es ist eine Tatsache, daß in gut geleiteten Tuberkulosefürsorgestellen die Zahl der vor ihrem Tode unbekannt gewesenen Tuberkulose Todesfälle im höheren Alter verhältnismäßig groß ist. Wegen des Fehlens einer ausreichenden Morbiditätsstatistik sind wir gerade bei der Tuberkulose dieser Altersklasse auf die Erfahrungen und Beobachtungen angewiesen, die in den letzten Jahren bei Reihenuntersuchungen erhoben wurden. Besonders wichtig sind die Befunde von M. NEUMANN aus Stettin: „Bemerkenswert ist auch, daß wir in den höheren Altersgruppen viele Befunde erhoben haben . . . Unter 190 Leuten von 61 Jahren und mehr waren 18 = 9,4% Befunde, von denen wir 8 = 4,2% für aktiv hielten . . . Die Feststellung, daß wir bei alten Leuten so häufig überwachungsbedürftige latente Tuberkulose finden, zeigt, daß es durchaus verkehrt wäre, sich bei Reihen- und Umgebungsuntersuchungen auf die ersten 3—4 Jahrzehnte zu beschränken. Die Gefahr gerade der Alterstuberkulose als Ansteckungsquelle ist ja bekannt“. Über diese und weitere Untersuchungen entnehme ich das Material von M. NEUMANN der kürzlich erschienenen Veröffentlichung von J. E. KAYSER-PETERSEN(8); es ist in der Tabelle 37 zusammengefaßt.

Tabelle 37. Reihendurchleuchtung der Altersgrenze 61 und mehr Jahre. (Nach M. NEUMANN bzw. KAYSER-PETERSEN, 8, S. 2, Tab. 1.)

Bezeichnung der Gruppe	Summe der Durchleuchteten	Summe der Befunde	Behandlungsbedürftig	Überwachungsbedürftig	Männlich	Weiblich
Altersheim	39	9	—	9	15	24
Insassen der Landesirrenanstalt . . .	146	15	10	5	66	80
Pflegeeltern	24	3	—	3	17	7
	209	27 = 12,9%	10 = 4,7%	17 = 8,1%	98	111

Die von M. NEUMANN mitgeteilten Zahlen verdienen höchste Beachtung. Die Erfassung tuberkulöser Prozesse in den höheren Lebensaltern, bei der wir noch im Anfang stehen, ist von allergrößter Wichtigkeit. Übrigens darf hingewiesen werden auf die interessanten Bemühungen von HEROLD, der bei seinen reihenweisen Tuberkulinuntersuchungen der Schulkinder ganzer Dörfer mittels der Eintragung dieser Ergebnisse in Dorfpläne besonders oft alte Bacillenhuster entdeckt hat. Gerade die Rolle dieser alten Tuberkulösen als Ansteckungsquelle ist, obschon von Ärzten längst erkannt, dem Volke in ihrer Bedeutung nicht

bewußt. Besonders dürfte dies für ländliche Bezirke Geltung haben. Hier sind es die alten hustenden Großväter und Großmütter, auf deren Konto das Aussterben ganzer Familien gesetzt werden kann (KÖHLER, LANDOUZY). Die Wichtigkeit der Greisentuberkulose kann nicht oft genug herausgestellt werden und es seien noch OPPENHEIM und LE COZ zitiert, die sagen, daß eine Greisentuberkulose entdecken, eine ganze Familie retten heißt. Auf weitere Literaturangaben sei verzichtet; eine ganze Reihe einschlägiger Mitteilungen finden sich bei KAYSER-PETERSEN (8). Jedoch sei besonders hingewiesen auf die Arbeit von H. GRASS, was „uns die Altersverteilung der offenen Lungentuberkulose und ihrer Ausgänge in Tod und Heilung“ lehrt. Auch nach seiner Ansicht ist die Kenntnis der Greisentuberkulose, gerade als Ansteckungsquelle für andere, von größter Wichtigkeit. Sie halten sich oft viel im Hause auf, betreuen die Kinder, werden selbst durch das Alter schwächer und gleichgültiger, auch unsorgfältiger mit ihrem Auswurf. Nach der Bremer Statistik von GRASS stellt die Greisentuberkulose über $\frac{1}{3}$ mehr dar als die Summe der an Lungentuberkulose Gestorbenen bis zum Alter von 20 Jahren. Meist liegt bei der Greisentuberkulose schon eine jahrelange Krankheitsdauer vor, ohne daß die Fälle der Fürsorge bekannt sind. Die Kranken gehen eben nicht in Behandlung, auch erscheint oft dem Arzt das Leiden unwichtig, da für Arzt wie für Patient oft ein solcher „Alterskatarrh“ oder eine solche „Luftröhrenverschleimung“ als durch das Alter bedingt gleichgültig hingenommen wird. Es erscheint zweckmäßig, daß neben den Ärzten der allgemeinen Praxis besonders auch „die Fürsorgerinnen noch mehr wie bisher bei den Greisen auf die Untersuchung von Auswurf dringen, auch dann, wenn der Patient selbst nicht zur Beratungsstelle zu bekommen ist. Insbesondere müssen sie bei jedem unerwarteten Krankheits- oder Todesfall an Tuberkulose nach hustenden alten Leuten in der Umgebung forschen und deren Auswurf untersuchen lassen. Während der Niederschrift erleben wir folgenden Fall: Ein Kind starb an Tuberkulose, eins lernen wir mit Knochentuberkulose kennen: die Familienuntersuchung ergibt 5 weitere Kinder mit stark positiven Pirquet. Als Ansteckungsquelle finden wir die Großmutter, die reichlich Bacillen ausscheidet. Sogar der Arzt, einer, der viel Verständnis für Fürsorgearbeit hat und viel mit uns zusammenarbeitet, hatte ihren Katarrh für harmlos gehalten. Eine etwas bessere Kenntnis dieser Kranken wird auch die langjährige Verfolgung des Schicksals der bekannten Tuberkulösen mit sich bringen, denn es ist anzunehmen, daß sich nicht selten offene Tuberkulösen bis in das Alter hinziehen oder geschlossene Erkrankungen bei Greisen zu offenen werden“ (H. GRASS, S. 132—133). Auch HEROLD beobachtete bei seinen systematischen Tuberkulindurchprüfungen ganzer Dörfer die Häufung tuberkulinpositiver Kinder in bestimmten Häusern und Häusergruppen und er fand, wenn er daraufhin alle Erwachsenen nachuntersuchte, mehrere bisher unbekannte Offentuberkulöse, und zwar meistens alte Leute.

Aus diesen Darlegungen geht hervor, daß man als einen wesentlichen Faktor in der Bekämpfung der Tuberkulose als Volksseuche die Erkennung und Asylierung der Alterstuberkulose ansehen muß. Die Alterstuberkulosefürsorge, die sozialhygienische Bekämpfung der Alterstuberkulose, ist eine Seuchenbekämpfung. Sie spielt ihre besondere Rolle im Sinne der Vorbeugung der von alten Tuberkulösen ausgehenden Gefahren. Ihre „Besonderheit“ gegenüber der allgemeinen Tuberkulosefürsorge liegt darin, daß sich *die Krankheit über einen noch längeren*

Zeitraum erstreckt, daß die Krankheitsfeststellung und dadurch die Erfassung weit größeren Schwierigkeiten begegnet und daß die sozialhygienische Auswirkung in mannigfacher Beziehung besondere Aufgaben stellt. Bei der Erfassung dürfen wir noch weniger als sonst bei der Tuberkulose darauf warten, daß der Kranke mit Beschwerden zum Arzt kommt, wie müssen ihn vielmehr aufsuchen, wobei als Arbeitsmethoden die Auswurf- und Röntgenuntersuchung, als Arbeitsziel die Umgebungs- und Reihenuntersuchung in vorderster Linie zu stehen haben. Während die Reihenuntersuchungen bei alten Leuten noch ganz in den Anfängen stecken, aber . . . wichtige Ergebnisse zu geben scheinen, wissen wir über die Bedeutung der Umgebungsuntersuchungen, daß sie sowohl zum alten Tuberkulösen hin, als auch von ihm ausgehend besonders wertvoll sind. In der so möglichen Früherfassung liegt zugleich die beste Vorbeugung der Alterstuberkulose selbst, während die Asylisierung schwerer Fälle mehr im Hinblick auf die gesamte Tuberkulosebekämpfung von Bedeutung ist“ (J. E. KAYSER-PETERSEN, 8, S. 9—10).

7. Nachgehende Fürsorge.

Die Aufbringung der Mittel, die zur Durchführung einer erfolgreichen Tuberkulosebekämpfung, der empfohlenen Fürsorgemaßnahmen, einer notwendigen besseren Ernährung des Kranken und der von ihm gefährdeten Familie usw. notwendig sind, wurde durchweg der freien Wohlfahrtspflege überlassen und nur sehr wenige sozial eingestellte Städte beteiligten sich über den Rahmen ihrer Pflichtaufgaben daran. Es mußten sich deshalb die Fürsorgestellen durchweg wegen Mangels an Mitteln auf eine Untersuchung und Auslese der Kranken für die Aufnahme in Heilstätten sowie auf eine Belehrung der Kranken und der Umgebung beschränken. Jede häusliche und wirtschaftliche Fürsorge blieb ein Torso. Die Hilfsbedürftigen waren zwar bekannt, es fehlten aber die Mittel, um ihnen zu helfen. Und diese Not wurde immer größer nach dem Kriege und durch die Inflation, die zu einer völligen Verarmung gerade derjenigen Kreise führte, die früher als Geldgeber der freien Wohlfahrtspflege in Betracht gekommen waren. Erst die „Reichsrichtlinien über Gesundheitsfürsorge“ vom 27. Februar 1929 brachten eine entscheidende und glückliche Wendung, weil damit auch die erforderlichen Mittel (aus Zollüberschüssen) zur Verfügung gestellt wurden. Auf Grund dieser Reichsrichtlinien wurde nun vielerorts die nachgehende oder aufsuchende Fürsorge geschaffen. Im besonderen Ausmaße und mit besonderem Erfolge sind dank der Unterstützungen und Anregungen der Präsidenten der Landesversicherungsanstalt in Baden, JUNG und RAUSCH, durch BERGHAUS diese Maßnahmen in Baden durchgeführt worden und die Landesversicherungsanstalt stellte für diese Zwecke in den letzten Jahren je RM 140 000.— zur Verfügung, zu den noch weitere Geldmittel vom Landesverband, von der Reichsversicherungsanstalt, von der Reichsbahndirektion u. a. kamen.

In Baden — und ich möchte absichtlich gerade dieses Land als Beispiel für die Maßnahmen und Erfolge der nachgehenden Fürsorge anführen — ist die Zentrale für die nachgehende Fürsorge identisch mit der wirtschaftlichen und vorbeugenden Fürsorge der Reichsrichtlinien und diese Zentrale ist der Landesverband zur Bekämpfung der Tuberkulose in Baden, in dem sämtliche Organisationen der freiwilligen und öffentlichen Wohlfahrtspflege sowie der Sozialversicherung vertreten sind [G. BERGHAUS (5)]. Nach BERGHAUS muß jeder Arzt

zur Unterstützung sowie auch alle Kosten für die Überwachung der Familien beim Landesverband beantragen, ohne daß dieses Verfahren aber als bürokratisch bezeichnet werden darf, da alle Erfahrungen gezeigt haben, daß ohne eine derartige Zentralisierung und scharfe Kontrolle eine wirtschaftliche Fürsorge in dem gewollten Sinne völlig unmöglich ist. Diese Zentralisierung stieß in Baden um so weniger auf Schwierigkeiten, da der Landesverband seit vielen Jahren über ein festgefügtes Netz fachärztlich geleiteter Tuberkulosefürsorgestellen und Tuberkuloseausschüsse über das ganze Land verfügt.

Während nun die Reichsrichtlinien sich auf die versicherte Bevölkerung beschränken, umfaßt die Fürsorge des Landesverbandes Baden, wie es sich bereits aus der obigen Zusammenstellung der Geldgeber ergibt, die gesamte hilfsbedürftige Bevölkerung. Die nachgehende Fürsorge, soweit es sich um wirtschaftliche Beihilfen handelt, ist damit eine ergänzende Fürsorge und sie gibt damit dem Kranken über den Rahmen der allgemeinen Fürsorge hinaus in Anbetracht der Besonderheit seiner Krankheit ein Mehr gegenüber allen anderen Hilfsbedürftigen. Diese Fürsorge macht damit Unterschiede in der Qualität der Hilfsbedürftigen, was die allgemeine Fürsorge bekanntlich nicht tut. Ich folge auch weiterhin der zusammenfassenden Darstellung von W. BERGHAUS (5) über die Tuberkulosefürsorge nach den Reichsrichtlinien unter besonderer Berücksichtigung der badischen Verhältnisse. Voraussetzung für das Eingreifen der Fürsorge ist der Nachweis der Hilfsbedürftigkeit in gesundheitlicher und wirtschaftlicher Hinsicht, deren Nachweis durch das Gutachten des Facharztes gemeinsam mit dem zuständigen Bezirksfürsorgeverband erbracht werden muß. Enge Zusammenarbeit beider Stellen ist notwendig. In Baden trat die planmäßige nachgehende Fürsorge mit dem 1. April 1928 in Tätigkeit. Ihre Aufgaben wurden in einem Rundschreiben an die Fürsorgestellen und Ausschüsse sowie die Fürsorgeverbände folgendermaßen umschrieben:

„Im Interesse einer planmäßigen und rationellen Tuberkulosefürsorge und -bekämpfung ist ein Ausbau der Tuberkulosefürsorge geboten, und zwar hinsichtlich

1. der wirtschaftlichen Fürsorge für die Kranken und ihre Familien und
2. der Überwachung der Umgebung der Kranken mit offener Tuberkulose.

Als wirtschaftliche Fürsorge kommen in Betracht neben einer sachverständigen Beratung der Kranken und ihrer Familien (auch Berufsberatung) durch den Fürsorgeverband, den Fürsorgearzt und die Fürsorgerin:

1. laufende Unterstützungen der Kranken und Genesenen nach der Entlassung aus der Heilstätte, dem Krankenhaus usw. zwecks besserer Ernährung und zur Sicherung des Kurerfolges, damit der Heilerfolg infolge ungenügender Ernährung nicht sofort wieder verlorengeht;

2. laufende Pflegebeihilfen für Kranke, welche sich in häuslicher Pflege befinden;

3. laufende Zuschüsse für Wohnungsmiete und Wohnungsbeschaffenheit sowie auch für Instandsetzung der Wohnung;

4. die Versorgung der Kranken mit Betten, Bettwäsche, Kleidungsstücken, Liegestühlen, Decken und sonstigem notwendigen Hausrat sowie dem nötigen Werkzeug und Material zur Ausübung des Berufes;

5. die Gewährung von Hausgeld an gefährdete Familien, deren Ernährer sich in der Heilstätte oder im Krankenhaus befindet;

6. die Zahlung von laufenden Ernährungsbeihilfen an gefährdete Kinder in der Familie Offentuberkulöser;

7. die Bezahlung der Arzt- und Arzneikosten, darunter Pneumothoraxbehandlung u. dgl.

Die Überwachung der Umgebung der Offentuberkulösen soll sich auf die Kinder und Jugendlichen bis zum 30. Lebensjahre erstrecken. Sie soll in Untersuchungen bestehen, welche von dem Fürsorgearzt, einem Tuberkulosefacharzt in bestimmten Zeitabständen —

mindestens jedoch 2—3mal im Jahre — unter Anwendung des Röntgenapparates vorgenommen werden. In der Regel genügen Röntgendurchleuchtungen, in Zweifelsfällen sind Röntgenaufnahmen notwendig; außerdem sind wiederholte Auswurfuntersuchungen von wesentlicher Bedeutung für die Erfassung und Beurteilung des Kranken.

Besondere Beachtung beanspruchen bei den Kindern und Jugendlichen in der Umgebung der Kranken alle akut auftretenden Erkrankungen, wie Grippe, Lungenkatarrhe, unbestimmte Fiebererscheinungen usw., weil unter ihnen sich sehr oft der Anfang einer spezifischen Lungenerkrankung verbirgt.“

Die laufenden Unterstützungen für bessere Ernährung der Kranken und deren Familien bildeten, wie es die nachfolgende Tabelle 38 nach W. BERGHAUS (5) zeigt, den Hauptteil der Fürsorge. Sie werden auf die Dauer von mindestens 3 Monaten in Höhe von 10—50 RM im Monat gewährt. Familien, in denen

Tabelle 38. Nachgehende Fürsorge in Baden im Jahre 1930.

I. Wirtschaftliche Fürsorge.

Art der Unterstützung	Landesversicherung		Landesverband (Nicht-versicherte)		Reichsversicherung		Reichsbahn	
	Anzahl der Fälle	Summe RM	Anzahl der Fälle	Summe RM	Anzahl der Fälle	Summe RM	Anzahl der Fälle	Summe RM
1. Ernährung . . .	1280	122 690,05	111	15 400,06	121	12 289,50	—	—
2. Bettbeschaffung	75	4 957,24	5	500,00	3	270,00	—	—
3. Miete	77	8 669,00	9	1 450,00	10	1 286,00	—	—
4. Pneumothoraxbehandlung . . .	38	1 640,05	17	1 345,25	3	349,00	—	—
5. Ärztliche Behandlung . . .	52	515,50	9	97,00	6	185,50	—	—
6. Wäsche und Kleider	66	1 260,00	3	150,00	—	—	377	37 670,00
7. Prothesen, Korsetts, Röntgenaufnahmen, Zahnersatz, fachärztliche Untersuchungen, sonst. Unterstützungen	41	733,00	14	546,30	4	14 566,28	377	37 670,00
	1629	140 464,84	168	19 488,61	147	14 566,28	377	37 670,00

II. Überwachung der Kinder und Jugendlichen in der Umgebung Offentuberkulöser.

Anzahl der Überwachten	3590		764		279		Die Kosten sind in der Summe v. 37 670,00 bereits enthält.
Kosten		7 178,25		1 794,50			

III. Sanierungsmaßnahmen.

Asylierung in Krankenhäusern	614 ¹	75 517,95	109	9 656,63	33	2 489,21 ²	Nähere Angabe fehlt
------------------------------	------------------	-----------	-----	----------	----	-----------------------	---------------------

¹ Darunter 212 Fälle mit 38 628 RM der Landesversicherungsanstalt.

² Hierin ist nicht enthalten der Beitrag der Reichsversicherungsanstalt, welcher sich pro Verpflegungstag durchweg auf RM 2.— belief.

Kinder gefährdet sind, werden besonders berücksichtigt. Jeder aus der Heilstätte zurückkommende Kranke oder Genesende wird grundsätzlich in höherem Maße bedacht, bis er sich wieder in seine häuslichen Verhältnisse und in seine Arbeit eingewöhnt hat, um nicht den Kurerfolg verlorengehen zu lassen. Die laufenden Unterstützungen werden möglichst nicht in bar, sondern in Gutscheinen auf Lebensmittel ausbezahlt. Der Gesamtaufwand für die nachgehende Fürsorge belief sich in Baden auf RM 221 948,73, ausgenommen die Sanierungsmaßnahmen. Die planmäßige Überwachung der gefährdeten Umgebung liegt in der Hand des Fürsorgearztes und erfolgt unter Anwendung des Röntgenapparates. Was die weiteren Einzelheiten betrifft sei auf die herangezogene Veröffentlichung von W. BERGHAUS (5) verwiesen. Die nachgehende Fürsorge ist nun schon über 3½ Jahre in Baden in der oben kurz skizzierten Weise in Betrieb. Die badischen Erfahrungen bestätigen unbedingt die Notwendigkeit dieser Fürsorge.

„Die Möglichkeit, mit den vorhandenen Mitteln die Familien jetzt auch fortlaufend sachgemäß überwachen zu können, gibt der ganzen *vorbeugenden* Fürsorgearbeit erst ein sicheres Fundament, auf welchem die *planmäßige Seuchenbekämpfung* weiter aufbauen kann. Alle früheren Arbeiten der Tuberkulosefürsorge einschließlich Heilfürsorge waren lückenhaft und Stückwerk, weit entfernt von einem gesetzmäßigen Vorgehen, wie es nicht nur der Kampf gegen eine Seuche, sondern auch selbst die Heilung der Krankheit erfordert. Das Land Baden ist deshalb ganz besonders der *Landesversicherungsanstalt* dankbar, daß sie keine Opfer gescheut hat, diesen alten und doch wieder neuen Zweig der Tuberkulosefürsorge so lebenskräftig zu gestalten, daß er seinen Zweck erfüllen konnte“ [W. BERGHAUS (5), S. 102].

Eine Heilstättenbehandlung, die in der Entlassung des Kranken aus der Heilstätte auch das Ende ihrer Tätigkeit sieht, verschließt sich der Wirklichkeit, da nur ein kleiner Prozentsatz auch der Geheilten imstande ist, nach der Entlassung die Arbeit sofort wieder in vollem Umfange aufzunehmen und den Lebensunterhalt für sich und die Familie zu verdienen. Darum ist eine enge Zusammenarbeit der Heilstätten mit den Fürsorgestellen notwendig und sie ist für Baden angeordnet: Die Fürsorgestellen müssen spätestens 8 Tage vor der Entlassung des Kranken hiervon unterrichtet werden, damit die nötigen Vorbereitungen bei der Rückkehr des Kranken getroffen werden können.

Trotz der schweren wirtschaftlichen Notlage ist es in Baden durch die Mitarbeit der Landesversicherungsanstalt Baden möglich gewesen, auch in den letzten Jahren den beschrittenen Weg weiterhin zu verfolgen, und ich gebe in der Tabelle 39 eine Übersicht über die Heilstättenfürsorge in Baden im Jahre 1930 nach W. BERGHAUS (5).

Die sich gerade in Baden bezüglich des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeitsziffern oft aufwerfende Frage nach einem Abbau der Tuberkulosefürsorge, muß in dem Sinne beantwortet werden, daß drei wichtige Gründe gegen einen Abbau dieser Fürsorgemaßnahmen sprechen (RAUSCH): a) die ständig zunehmende Zahl der ganz schweren Fälle; b) die wirtschaftliche Not unter den Tuberkulösen, die unter der allgemeinen Not schwerer leiden als der Gesunde, und c) die Tuberkulosesterblichkeit unter der Jugend, erfordert doch das Alter von 15—30 Jahren ungefähr 40—50% aller Todesfälle. Auch an dieser Stelle sei noch ausdrücklich hervorgehoben, daß gerade die Tuberkulosesterblichkeit unter der Jugend um so größere Aufmerksamkeit schon im Hinblick auf den derzeitigen Altersaufbau der deutschen Bevölkerung fordert. Der jugendliche Teil der Bevölkerung im Alter bis zu 15 Jahren betrug im Jahre 1910 1/3 der

Gesamtbevölkerung, 1925 nur noch $\frac{1}{4}$. Hingegen hat die Zahl der 60—65-jährigen nach dem Kriege eine Vermehrung um etwa 26% erfahren. Die Jugend ist damit bevölkerungspolitisch gesehen seltener und wertvoller geworden und ein Schutz der Jugend, als dem kostbarsten Gut jeder Nation, ist gerade im Hinblick auf die Tuberkulose besonders zu fordern.

Tabelle 39. Heilstättenfürsorge in Baden 1930.
(Nach BERGHAUS.)

Organisation	Zahl der Heilverfahren usw.	Gesamtaufwand RM	Bemerkungen
1. Landesversicherungsanstalt Baden	2839 (916 Männer 935 Frauen 988 Kinder)	2 734 946,95	2553 stationär 286 ambulanz
2. Landesverband	2427 (377 Männer 701 Frauen 1349 Kinder)	142 167,10	—
3. Arbeitsgemeinschaft für Tuberkulosefürsorge im Bezirk der Reichsbahndirektion Karlsruhe .	1158 (davon 1018 Kinder)	143 850,00	—
4. Reichsbahnarbeiterpensionskasse V	96	47 431,00	—
Gesamtsumme	6520	3 068 395,05	

Mit einer Heilstättenkur ist die Behandlung eines Tuberkulösen, auch wenn dieser geheilt entlassen worden ist, noch nicht abgeschlossen: *keine Heilstättenbehandlung ohne nachgehende Fürsorge!* Es muß dem Entlassenen klar gemacht werden, daß er ein Genesender, aber noch kein Gesunder ist. Dies muß naturgemäß in einer Form geschehen, daß keine Neurastheniker herangezüchtet werden. Wir wissen, daß ungefähr 50% der tuberkulösen Kranken im Krankenhaus sterben. Bei den anderen 50% kommt der tuberkulöse Prozeß zur Ruhe und diese verlassen die Anstalt fast alle mit einem chronisch gewordenen Lungenprozeß. Es ist selbstverständlich, daß diesen Menschen eine besondere Fürsorge zugewendet werden muß. Eine eigentliche Nachfürsorge gibt es nach E. BERGMANN nicht in Deutschland. Besonders groß ist die Schwierigkeit der Wiedereinstellung von Heilstättenentlassenen in den regelmäßigen Arbeitsgang. Diesen Schwierigkeiten wollen die *Siedlungen für Tuberkulöse* abhelfen, zugleich wird immer mehr die *systematische Arbeitsbeschaffung für erwerbsbeschränkte Tuberkulöse* propagiert. Aus England und Amerika liegen bereits zahlreiche praktische Erfahrungen vor und auf Grund jener von Papworth, Preston Hall und Barrowmore Hall ist VARRIER-JONES der Ansicht, daß eine Siedlung von 180 Tuberkulösen mit etwa 300 Angehörigen mit 10 Sh. wöchentlichem Zuschuß je Siedler bestehen kann. Die Hauptarbeiten bestehen im Holzhacken, Tapezier- und Dekorateurarbeiten, wobei einfache Maschinen für die gröbere Arbeit eingeschaltet werden, Stiefelflicken, Gartenarbeit, Hühnerfarm. Die meisten können 7—8 Stunden täglich arbeiten. Ein besonderer Fonds tritt bei vorüber-

gehender Erwerbsunfähigkeit helfend ein. Heilstätten in unmittelbarer Nähe von Industriezentren eignen sich nach den englischen und amerikanischen Erfahrungen am besten für die Angliederung einer solchen Siedlung, wenn auch nur als Zwischenstufe zur regelmäßigen Wiederaufnahme der früheren Beschäftigung.

In der heutigen schwierigen Wirtschaftslage ist die Nachfürsorge heilstättenentlassener Tuberkulöser dringender denn je erforderlich, da die durch das Anwachsen der Arbeitslosigkeit in ihrer Qualität herabgesetzte Ernährungsmöglichkeit der Bevölkerung erfahrungsgemäß in bedenklichem Maße die Widerstandsfähigkeit gegen die Tuberkulose mindert. Sehr weit kommt man in der nachgehenden Fürsorge schon oft durch eine *Sanierung der Wohnung*, wie wir es bereits an dem Unterschied der Infektion von Säuglingen in sanierten und unsanierten Wohnungen nachgewiesen haben. Auf Veranlassung von BRÄUNING sind in seinem Stettiner Bezirk etwa 100 Wohnungen besonders für Offentuberkulöse mit eigenem Krankenzimmer, Liegebalkon und Klosett und genügend Raum für die Gesunden gebaut worden. Die Erfahrungen sind hiermit vorzüglich; die Kosten sind mit etwa RM 30.— im Monat teurer als bei anderen, für solche Familien notwendigen Wohnungen. Sie sind aber nicht höher als wiederholte Heilstättenkuren im Abstände von 2 Jahren und sie sind billiger als die Unterbringung in Siechenhäusern. Kleine Siechenabteilungen, in die die Kranken nur mit eigener Einwilligung und aus denen sie ins Krankenhaus kommen, wenn das Leiden sich verschlimmert, haben sich durchaus bewährt. Auch die Stadt Stuttgart hat im Rahmen ihres gesamten Wohnungsprogrammes eine Tuberkulosesiedlung in einem Vorort errichtet. Die am Waldrande gelegene Siedlung, welche aus viergeschossigen Reihenhäusern besteht, ist als eine Wohnsiedlung ausgebaut. Die eigentlichen Krankenräume befinden sich im obersten Geschoß. Ihnen ist eine Liegehalle vorgelagert. Alle weiteren hygienischen Gesichtspunkte wurden beim Einbau der sanitären Einrichtungen besonders berücksichtigt (FUCHS-RÖLL). Seit dem 1. Januar 1930 besteht in Dortmund ein Ledigenheim für männliche tuberkulöse Ledige. Die Fürsorgestelle für Lungenkranke mietete von der Gemeinnützigen Siedlungsgesellschaft einen Neubau, bestehend aus einem Doppelhaus mit 5 Wohnungen zu je 3 Zimmern. Die Inneneinrichtung ist sehr einfach. In jedem der Zimmer sind 2 Betten aufgestellt. Das Mittagessen wird von dem 5 Minuten entfernten Krankenhaus geliefert. Morgens und abends verpflegen sich die Insassen selbst. Dazu bekommt jeder Tuberkulöse täglich $\frac{1}{2}$ Liter Milch und wöchentlich 1 Pfund Fett geliefert. Zur Einnahme der Mahlzeiten und zum geselligen Zusammensein stehen zwei besondere Räume zur Verfügung. Außerdem enthält das Haus zwei Badeeinrichtungen. Die Wohlfahrtspflegerin besucht die Kranken mehrmals im Monat. Auch der Arzt der Tuberkulosefürsorgestelle besucht das Heim öfters. Zu dem Doppelhaus gehört eine große Liegewiese, auf der die Insassen Liegekuren durchführen können. Der Bau einer Liegehalle ist geplant. Es können im ganzen 30 Kranke untergebracht werden. Der Kranke hat für die Unterbringung, einschließlich der gewährten Verpflegung nebst Licht, Heizung, Wäsche und Bad RM 35.— im Monat zu bezahlen. Den Einnahmen von RM 12 600.— stehen Ausgaben von RM 13 000.— gegenüber, so daß das Ledigenheim nur RM 400.— Zuschuß erhalten muß.

Je mehr die Therapie der Tuberkulose fortschreitet, um so mehr wird auch die Tuberkulose eine heilbare Krankheit, wenn es sich dabei auch oft nur um eine

Defektheilung mit Erwerbsbeschränkung handelt. ICKERT (4) schätzt die Zahl der erwerbsbeschränkten Tuberkulösen in Deutschland zur Zeit auf 300 000 bis 400 000. Für das Schicksal des Tuberkulösen ist es überaus wichtig, daß er nach der Heilstättenkur eine geeignete Beschäftigung findet. Es ist aber außerordentlich schwer, und kaum möglich, für die 40—60%ig erwerbsfähigen Leute, die nur 4—6 Stunden arbeiten dürfen, einen Betrieb zu finden, der sie einstellt. Nur allzuoft ist der Tuberkulöse dazu verurteilt, sozial zu sinken und das Schicksal des Tuberkulösen erfüllt sich dann unaufhaltsam zwischen erfolglosen Arbeitsversuchen und Heilstättenkur (ICKERT). Da aber ein etwa notwendiger Berufswechsel in den allermeisten Fällen für den Tuberkulösen erfahrungsgemäß einen Abstieg in eine untere soziale Klasse bedeutet und eine außerordentliche nervöse und damit schädliche Belastung für den erwerbsbeschränkten Tuberkulösen, so ist es dringend erforderlich, auf den Wegen der Arbeitsbeschaffung und — ganz allgemein gesagt — der nachgehenden Fürsorge fortzufahren. Auf weitere Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden; u. a. sei auf die Darlegungen bei J. WEISSFEILER (2) verwiesen, der mit Nachdruck für die Siedlungen Tuberkulöser eintritt. Insbesondere tritt er für die Siedlung und für eine einheitliche Fürsorge für Offentuberkulöse ein, die bestimmt die Tuberkulosebekämpfung um einen großen Schritt vorwärts bringen wird. *Die Bedeutung der nachgehenden Fürsorge ist über jeden Zweifel erhaben.* Sie ist im Grunde genommen aber erst eine Maßnahme der allerletzten Jahre und in dem von uns beschriebenen Umfange erst in den wenigsten Ländern zur Einführung gebracht. Diese individuelle nachgehende Fürsorge, von denen uns zahlreiche Berichte vielversprechende Anfänge aufweisen, darf auf keinen Fall wieder in dieser wirtschaftlichen Notzeit zerschlagen werden. Wenn die Durchführung der Heilstättenbehandlung wegen des Mangels an Geldmitteln vielfach heute unmöglich gemacht wird, dann müßte andererseits die billigere nachgehende Fürsorge ganz besonders gepflegt werden.

8. Gesetzliche Handhaben zur Tuberkulosebekämpfung in Deutschland.

Dieser Abschnitt soll nur der Vollständigkeit halber gebracht werden und er kann sehr kurz gehalten werden, da wir auf die vorzügliche Darstellung von W. KÖNIG in den Ergebnissen der gesamten Tuberkuloseforschung (Bd. III) hinweisen können: Welche Handhaben bietet die Gesetzgebung im Deutschen Reich für die Tuberkulosebekämpfung und welche Vorschläge sind für ein Reichstuberkulosegesetz zu machen? In dieser Arbeit finden sich die zur Zeit in Deutschland geltenden gesetzlichen Bestimmungen zur Bekämpfung der Tuberkulose und es sei auf die Einzelheiten dieser Arbeit verwiesen.

Zahlreich sind die Vorschläge und die Arbeiten für ein Reichstuberkulosegesetz. Auch hierüber finden wir alle Einzelheiten über diese Vorschläge, über die Erfassung der Kranken, über die Bekämpfungs-, Fürsorge- und Schutzmaßnahmen, über die Kostenregelung und über die Strafbestimmungen in der genannten Arbeit von W. KÖNIG. Dringend zu wünschen ist in diesem Zusammenhang und gerade auch in Anlehnung an W. KÖNIG, daß, wenn man überhaupt an ein Reichstuberkulosegesetz herangeht, man auf jeden Fall ein besonderes Tuberkulosegesetz schaffen muß. Man möge es nicht im Rahmen

eines Reichsgesetzes zur Bekämpfung der übertragbaren Krankheiten erlassen. Denn dann besteht wieder die Befürchtung und die Wahrscheinlichkeit, daß die Tuberkulose genau so wieder in den Hintergrund gerät wie es mit der Tuberkulose beim Preußischen Landesseuchengesetz der Fall war. Die große Mehrzahl der Tuberkuloseärzte tritt für ein Reichstuberkulosegesetz ein. So bringt insbesondere KRUTZSCH Vorschläge, für ein derartiges, „bald“ zu schaffendes Reichstuberkulosegesetz. Dieses Gesetz muß enthalten den gesetzlichen Meldezwang jedes ansteckenden Tuberkulosefalles bzw. jeden Verdacht, die Verpflichtung zur regelmäßigen Überwachung des Kranken und seiner Umgebung, die regelmäßige Untersuchung der Angehörigen bestimmter Berufsklassen, ausreichende Versorgung der Offentuberkulösen bei Aufgabe ihres Berufes, Zwangssasylierung gegen Unbelehrbare, Durchbrechung der Schweigepflicht bei Unbelehrbaren usw. Die Meldepflicht und die frühzeitige Erkennung der Einzelerkrankung sind nach BUSS die Kardinalpunkte eines derartigen neuen Gesetzes. Aber die Meldepflicht ist eine „stumpfe Waffe“, wenn es nicht gelingt, den offenen Tuberkulösen wirksam abzusondern, bis er geheilt ist. Das können wir aber zur Zeit nicht erreichen. Eine bedenkliche Lücke ist ferner das Fehlen der Meldepflicht für die zahllosen Laienbehandler gerade tuberkulöser Kranker. Dem Gesetze zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten entsprechend muß die Behandlung Tuberkulöser durch Nichtapprobierte untersagt werden. Der Staat duldet die Kurpfuscherei, was hilft ihm dann die Pflicht zur Fürsorge? (BUSS). Noch gefährlicher wirkt sich die Kurpfuscherei bei der frühzeitigen Erkennung der Tuberkulose aus, darum auch hier wieder die Forderung der Untersuchung und Behandlung nur durch approbierte Ärzte. SELLS hat alle Erfahrungen und Anregungen der verschiedenen bereits in Kraft befindlichen Gesetze zu einem einheitlichen, neuen Entwurf verarbeitet. Dieser Entwurf schließt sich dem Reichsgesetz zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten an und entwickelt logisch die unserer bisherigen Kenntnis über die Verbreitungs- und Ansteckungsgefahr entsprechend zu treffenden Abwehrmaßnahmen. SELLS kommt dabei zu Vorschlägen über die Zwangs- und Nachbehandlung, über Wohnungs- und Arbeitsbeschaffung, die schwerlich allerdings je wirtschaftlich und praktisch durchführbar sein werden. Gewiß muß der Kranke unter Umständen zu vernünftigem und seine Umgebung nicht gefährdetem Verhalten gezwungen werden können, ob man aber dabei bis zum Zellengefängnis mit Einzelhaft gehen darf, ist doch wohl sehr fraglich. Gerade bei der Tuberkulose kommt alles auf die persönliche Hygiene an, diese läßt sich aber leider nicht gesetzlich einbläuen, sondern nur erzieherisch beibringen. In geistreicher Weise nimmt NEISSER zu den Vorschlägen SELLS zu einem Reichstuberkulosegesetz und zu den Richtlinien des Reichsarbeitsministers Stellung. Die SELLSchen Vorschläge „bauen sich aus den bekanntesten Inventurstücken der früheren Seuchengesetze auf“ und handeln sehr viel von Verboten und Strafbestimmungen. Die „Richtlinien“ sprechen von Heil- und Fürsorgemaßnahmen; an die Stelle der „Strafe“ ist gleichsam die „Belohnung“ für diejenigen gesetzt, welche sich den geforderten Maßregeln fügen. Für bedenklich hält NEISSER die Ausschaltung des praktischen Arztes, der durch die Richtlinien seine Patienten los wird, und die Gefahr, daß den Universitätsinstituten viele Tuberkulöse zu Unterrichtszwecken entzogen werden. Trotz aller dieser gegenteiligen Erhebungen hält auch NEISSER die Schaffung eines Reichstuberkulosegesetzes für unbedingt notwendig. In

diesem müßten neben einer Meldepflicht der Behörden das Melderecht der Ärzte verankert werden. Strafbestimmungen für böswillige Tuberkulose würden wohl durch das neue Reichsstrafgesetz überflüssig, das über entsprechende Paragraphen verfügen werde. Die Berufsfrage müsse in dem Sinne durch das Gesetz gelöst werden, daß für bestimmte Berufe, durch welche andere Personen gefährdet werden, ein wiederholt beizubringender gesundheitlicher Berechtigungsschein vorgeschrieben würde. Beachtenswert ist die weitere Anregung NEISSERS, daß das deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose zu der Reichsstelle aufrücken möge, bei welcher alle Tuberkulosefragen, auch das künftige Gesetz, in ausreichender Weise behandelt werden könnte, und als Sitz für diese Reichsstelle schlägt NEISSER ein von der deutschen Ärzteschaft zu schaffendes „ROBERT-KOCH-HAUS“ vor.

Überblickt man die umfangreiche Literatur der letzten Jahre, die sich für und wider ein Reichstuberkulosegesetz aussprechen, die sich gegen einzelne weitgehende Vorschläge mancher Autoren usw. richten, dann erkennt man, daß, ähnlich wie in der Schweiz, eine Einigung noch nicht erreicht worden ist. Die große Mehrzahl aber tritt doch für ein Reichstuberkulosegesetz ein, der wir uns auch voll und ganz anschließen möchten. Auf jeden Fall ist eine Verbesserung der preußischen Vorschriften über die Anzeigepflicht bei Tuberkuloseerkrankungen, ein Verbot der Behandlung von tuberkulösen Erkrankungen durch nichtapprobierte Heilpersonen u. a. zu fordern. Vielfach wird sogar in Vorschlag gebracht, eine Verstaatlichung des gesamten Gesundheitswesens durchzuführen (die wir unbedingt ablehnen), sowie die Übernahme sämtlicher durch die Tuberkulose entstehenden Kosten auf öffentliche Mittel. Fehlt uns bisher auch eine reichsgesetzliche Regelung in der Tuberkulosebekämpfung und eine einheitliche Tuberkulosegesetzgebung für das ganze Reich, so muß aber doch zugegeben werden, daß im Vergleich zu anderen Staaten in Deutschland auf dem Gebiete der Tuberkulosebekämpfung außerordentlich viel geschieht „und daß wir mit berechtigtem Stolze auf das bisher Erreichte zurückblicken können“ (B. MÖLLERS, 2, S. 94). In mancher Hinsicht kann uns vielleicht das neue schweizerische Bundesgesetz zur Bekämpfung der Tuberkulose als Vorbild dienen, wenn es auch in manchen Punkten ausbau- und verbesserungsfähig erscheint. Ich möchte auf Einzelheiten dieses Gesetzes nicht eingehen und weise vielmehr auf die recht zahlreiche neue Literatur hin (vgl. auch die kurze zusammenfassende Darstellung von ZURUKZOGLU).

Kurz zusammengefaßt, möchte ich im folgenden — besonders nach den Vorschlägen von E. AUGSTEIN, SELL und KOENIG — die folgenden Gesichtspunkte hervorheben, die in einem Reichstuberkulosegesetz vor allem Berücksichtigung finden müssen. 1. In jedem Kreis müssen Lungenfürsorgestellen eingerichtet werden, die in besonders leicht erreichbaren Orten unterzubringen sind. 2. Jede Erkrankung, jeder Todesfall und auch jeder Verdachtsfall auf Tuberkulose muß der Fürsorgestelle gemeldet werden. 3. In jedem Falle müssen der Leiter der Fürsorgestelle und der Kreisarzt unterrichtet werden, wobei sich die Tuberkulosemeldung auf alle Formen dieser Erkrankung bezieht. 4. Alle bakteriologischen Untersuchungsstellen und alle jene Stellen, die das Sputum usw. auf das Vorhandensein von Tuberkelbacillen untersuchen, sind verpflichtet, bei positivem Ausfall jeden derartigen Fall der Fürsorgestelle und dem Kreisarzt zu melden. 5. Eine strenge Überwachung der laufenden Desinfektion und

der Schlußdesinfektion ist durchzuführen. 6. Bei asozialen und antisozialen offenen Tuberkulösen müssen die Wohlfahrtsämter, Landesversicherungen, Reichsversicherungen und Berufsgenossenschaften angewiesen werden, die Geldzahlungen direkt an die zunächst in Betracht kommenden Familienmitglieder vorzunehmen und nicht an die Kranken. 7. Die Zahlungen an die ganze Familie sind seitens der Wohlfahrtsämter einzustellen, wenn die asozialen offenen Tuberkulösen und ihre Angehörigen sich gegen die Vorschriften wehren. 8. Als letztes Mittel bleibt die zwangsweise Überführung und Einsperrung ins Krankenhaus. Gegebenenfalls muß bei besonders renitenten Personen die Zwangsunterbringung in Krankenstationen der Gefängnisse oder die Asylierung in Heil- und Pflegeanstalten möglich sein. 9. Die Einrichtung sog. Siechenheime für Offentuberkulöse, die dauernd unter fürsorgerischer Aufsicht stehen und die aus Haus und Garten bestehen, ist anzustreben. 10. Bestimmte Berufe dürfen nicht von offenen Tuberkulösen ausgeübt werden. Als solche ist die Beschäftigung in Lebensmittelgeschäften, Molkereien oder die Arbeit als Lehrer, Friseur und dgl. anzusehen. Werden Offentuberkulöse in derartigen Betrieben oder bei einer solchen Beschäftigung angetroffen, so sind sie herauszunehmen, ohne daß ihnen aber pekuniäre Nachteile erwachsen. Die Pensionierung offentuberkulöser Lehrer muß unbedingt durchgeführt werden. 11. Eine Entmündigung dürfte nur sehr selten in Betracht kommen und nicht wegen des Vorliegens einer offenen Tuberkulose, sondern höchstens bei asozialen Offentuberkulösen, die wegen Geisteskrankheit, Geistesschwäche oder Alkoholismus ihre Familie der Gefahr des Notstandes aussetzen. Für diese kommt, wie ja im einzelnen im Abschnitt IX, 5 behandelt worden ist, nur die Asylierung in Heil- und Pflegeanstalten in Betracht, nicht aber die Überführung in Arbeitshäuser oder dgl., da die meisten Personen nicht in der Lage sein dürften, die in diesen Anstalten verlangte Arbeit zu leisten.

Zwar entzieht es sich jeder Beurteilung, ob es jemals möglich sein wird, durch die Tuberkulosefürsorge die Schwindsucht auszurotten. Jedoch müssen wir uns darüber klar sein, daß es dem Fürsorgewesen und dem Staat niemals möglich ist, dieses Ziel der Ausrottung der Tuberkulose allein durch gesetzliche Maßnahmen, durch Asylierung, durch Zwangsmaßnahmen und Polizeiverordnungen zu erreichen. Hier sind einer gesetzlichen Regelung des Kampfes gegen die Tuberkulose natürliche Grenzen gesetzt. Aber schon aus der Tatsache heraus, daß heute jeder Bundesstaat seine mehr oder minder zweckmäßige eigene Verordnung besitzt, resultiert die Notwendigkeit einer einheitlichen Regelung für das Deutsche Reich. Wir müssen uns zwar der dem Kampfe gesetzten natürlichen Grenzen bewußt bleiben; dann allerdings sind auch große Vorteile durch eine einheitliche Tuberkulosegesetzgebung zu erwarten, die sich an der weiteren Bekämpfung und an dem Rückgang der Tuberkuloseerkrankungsziffern und -sterblichkeitszahlen auswirken werden.

9. Die Bedeutung der hygienischen Volksbelehrung für die Bekämpfung der Tuberkulose.

In dem Abschnitt IX, 2, S. 102 f. ist bei der Besprechung der Erfassung der Tuberkulösen und der rechtzeitigen Aufdeckung der Infektionsquellen wiederholt darauf aufmerksam gemacht worden, wie notwendig gerade für die Bekämpfung

der Tuberkulose die rechtzeitige Erkennung der Tuberkulösen und der Infektionsquellen ist. In diesem Zusammenhange erscheint es erforderlich, darauf hinzuweisen, daß die hygienische Tuberkulosebelehrung nicht nur in das Volk, sondern auch noch mehr als bisher in die Ärzteschaft hineingetragen werden muß. BRAEUNING und viele andere Tuberkuloseärzte weisen darauf hin, wie zahlreich sie wieder und wieder Fälle erleben, bei denen trotz vorhandener Symptome, trotz Auswurf, Abmagerung, Krankheitsgefühl, Husten usw., selbst bei Personen, die sich krank melden, die Tuberkulose unerkannt blieb, weil keine ausreichenden Untersuchungen, wie Röntgenaufnahmen und Sputumuntersuchungen, vorgenommen werden.

„Wann wird endlich dafür gesorgt, daß dies aufhört? Warum verpflichtet man nicht die Krankenkassen, eine vollwertige Untersuchung zu leisten? Warum verpflichten nicht die Krankenkassen die Ärzte, bei jeder Erkrankung, die mit tuberkuloseverdächtigen Symptomen einhergeht, eine Röntgenuntersuchung zu veranlassen und das Sputum zu untersuchen? Warum achten die Vertrauensärzte nicht darauf, daß das geschieht?“ (O. GEISLER, 4, S. 167).

Die hygienische Tuberkulosebelehrung muß also auch in die Ärzteschaft hineingetragen werden und *jeder Arzt* muß an der Bekämpfung der Tuberkulose und gerade bei der Früherfassung der Tuberkulose mitwirken. Die Tuberkulosefürsorgestellen können ohne Mitarbeit der freipraktizierenden Ärzteschaft diese Aufgabe nicht lösen. Die Tuberkulosefürsorgeärzte und alle Zentralstellen der Tuberkulosebekämpfungsorganisationen, jeder Sozialhygieniker und Hygieniker muß bestrebt sein, das seine dazu beizutragen, daß die Widerstände der Ärzteschaft gegen das Fürsorgewesen beseitigt werden und daß an die Stelle des Gegeneinanderarbeitens oder des indifferenten Verhaltens die positive Einstellung der Ärzteschaft zur Tuberkulosefürsorge gesetzt wird und daß endlich eine innige Zusammenarbeit zwischen Ärzteschaft und Tuberkulosefürsorgestelle zustande kommt.

Im Kampfe gegen die Tuberkulose spielt dann aber die *hygienische Volksbelehrung* eine große Rolle. Diese hygienische Volksbelehrung muß mehr als bisher als eine wichtige Arbeitsmethode der Tuberkulosefürsorgestellen erkannt werden. Die Krankenkassen und die verschiedensten Einrichtungen der sozialen Versicherung müssen bestrebt sein, die hygienische Volksbelehrung in besserer als in der bisherigen Weise zur Durchführung zu bringen, wodurch manches zur Früherfassung der Tuberkulösen sicherlich beigetragen werden kann. Man wird sich darüber klar sein müssen, daß alle unsere Einrichtungen im Kampfe gegen die Tuberkulose nur Sinn haben und beste Erfolgsaussichten besitzen, wenn die breiten Bevölkerungsmassen, die dieser Einrichtungen teilhaftig werden können und sollen, wenigstens die Voraussetzungen erfüllen, die für das wirksame Arbeiten der genannten Einrichtungen notwendig sind. Wir wollen keine hypochondrische Einstellung durch überflüssige Vorträge über die Symptomatik der Tuberkuloseerkrankung erzielen, es ist aber eine selbstverständliche Notwendigkeit, daß heute jeder in das Leben hinaustretende junge Mensch auf Grund eines systematischen Unterrichts über die Gesundheitslehre, Gesundheitspflege und die Volksseuchen gewisse und exakte Kenntnisse besitzt, wodurch unsere Fürsorgestrebungen eine ausreichende Resonanz in den breiten Volksmassen gewinnen werden. Man hat sich schon seit längerem bemüht, Rechenschaft über die Kenntnisse über die Tuberkulose in der Bevölkerung abzulegen. Es sei auf die Untersuchungen von BUESING (1), H. FOX, sowie auf die Bemühungen

von H. BRAEUNING und F. LORENZ, G. H. BLÜMEL (1) und J. E. KAYSER-PETERSEN (7) hingewiesen. Nach den Arbeiten von BUESING und FOX ist jedoch stets nur ein ausgewähltes Menschenmaterial untersucht worden und man darf wohl sagen, daß durch Aufsätze nach einem Tuberkuloseunterricht oder nach Besuch von Ausstellungen zwar ein gewisser Einblick in die Kenntnisse der betreffenden Untersuchungspersonen gewonnen wird, daß aber voll verwertbare Ergebnisse nicht zu erzielen sind, da die Schwierigkeiten bei der Verarbeitung und Verwertung solcher Aufsätze sehr groß sind, wie auch die Bearbeitung des Aufsatzes an sich stets ungünstigere und nie voll verwertbare Ergebnisse zeitigt. H. FOX berichtet wiederum mehr über fürsorgeärztliche Erfahrungen, die sie bei ihrer Arbeit über die Kenntnisse der Bevölkerung von der Tuberkulose gewann. Schon vor diesen Autoren hatten BESCHORNER in Dresden im Jahre 1918 und MESSERSCHMIDT in Hannover 1920 mittels Aufsätzen ein Bild von den Kenntnissen der Bevölkerung über die Tuberkulose zu gewinnen versucht. Beide, BESCHORNER und MESSERSCHMIDT, klagen über eine außerordentlich große Unkenntnis über die einfachsten Grundbegriffe auf dem Gebiete der Tuberkulose. Ähnliche Untersuchungen stellten F. SCHÜTZ und A. RADMANN (vgl. auch A. RADMANN) im Jahre 1921 in Kiel an. Sie prüften 1811 Arbeiten von 1526 Kindern; hiervon waren 285 Hausarbeiten und 1526 Klassenarbeiten, unvorbereitet waren von den Kindern 997. Auch diese beiden Autoren kommen zu dem Ergebnis, „daß auf dem Gebiete der Tuberkulosebekämpfung noch außerordentlich viel durch Aufklärung und Unterricht zu erreichen ist“. M. GUNDEL und A. L. PEITMANN erschien es von größerem und allgemeinerem Interesse, eben wegen des Fehlens einschlägiger und systematisch durchgeführter Untersuchungen, eine möglichst große Zahl von Personen aus den verschiedensten sozialen Schichten über ihre Kenntnisse auf dem Gebiete der Tuberkulose zu befragen. Es wurden an über 600 Personen 14 Fragen gestellt, die überwiegend die Epidemiologie und Pathogenese sowie die Bekämpfung der Tuberkulose betrafen und wobei absichtlich auf alle Fragen über die Symptomatik der Tuberkulose verzichtet wurde. Die einzelnen Fragen müssen, ebenso wie die genaueren Ergebnisse, in der Arbeit von GUNDEL und PEITMANN nachgelesen werden. Hier sei nur über das Gesamtergebnis gesagt, daß dieses in Anbetracht der zahllosen Versuche der Volksbelehrung durch Vorträge, Ausstellungen, Filme und die werbende Tätigkeit der Fürsorge als durchaus schlecht bezeichnet werden muß. Die Hälfte der Bevölkerung vermochte nur mangelhafte Kenntnisse über die Tuberkulose aufzuweisen. Wenn auch gewisse Unterschiede in den verschiedenen Volksschichten vorliegen, so kann doch nicht an dem betrüblich tiefen Stand der Kenntnisse auch bei den sog. gebildeten Schichten vorbeigesehen werden. Besonders auffallend ist auch das schlechte Ergebnis bei den höheren Schülern im Gegensatz zu dem relativ guten bei Volksschülern. Diese Unterschiede finden sicherlich ihre Erklärung in der Tatsache, daß die in Frage kommenden Volksschüler etwa 1 Jahr vor unseren Untersuchungen im Gesundheitsunterricht eingehend über die Tuberkulose unterrichtet worden waren. Daß gerade die Schüler, die in unserer Untersuchungsreihe alle kurz vor der Entlassung standen, über so mangelhafte Kenntnisse verfügen, ist tief bedauerlich und unterstreicht die von Ärzten seit langem vertretene Forderung, daß sich gerade die Schule in eingehender und systematischer Weise mit der Aufklärung auch über diese Krankheit befassen muß.

Die Forderungen nach einem aufklärenden Hygieneunterricht in allen Schulgattungen müssen energischer gestellt werden. *Ein solcher Unterricht hat aber nur dann Sinn und wird nur dann erfolgversprechend sein, wenn er obligatorisch ist und wenn er lehrplanmäßig festgelegt wird.* Gelegentliche Vorträge haben gar keinen Zweck. Wir treten für die Einordnung des gesamten Stoffes — im weitesten Sinne Gesundheitslehre und Gesundheitspflege — in den Biologieunterricht ein. Dieser Unterricht seitens entsprechend vorgebildeter Lehrer muß ergänzt werden durch einzuschaltende Vorträge seitens sozialhygienisch interessierter Ärzte (Schulärzte, Fürsorgeärzte). Und ein derartiger Gesundheitsunterricht muß in den zwei obersten Klassen der Volks- und Mittelschule sowie in der Obertertia und Untersekunda der höheren Schule gegeben werden. Gelingt es, die hygienische Volksbelehrung in der skizzierten systematischen Weise in die Schulen hineinzutragen und den an sich verbesserungsbedürftigen Biologieunterricht in der beschriebenen Weise auszubauen, dann ist auch *das Ziel erreicht, was sich alle Ärzte seit langem gesetzt haben und was gerade für die Bekämpfung der Tuberkulose von allergrößter Bedeutung ist, nämlich die Erziehung der breiten Volksschichten zu größerem Verantwortungsbewußtsein und zur Erkenntnis von der Bedeutung der Prophylaxe und der heute vorhandenen Einrichtungen im Kampfe gegen die Tuberkulose* (M. GUNDEL und A. L. PEITMANN).

X. Über den Rückgang und über die Ursachen des Rückgangs der Tuberkulosesterblichkeit der Kinder.

In den Abschnitten über die Aufgaben der Fürsorgestellen für die Bekämpfung der Tuberkulose, über die Expositionsprophylaxe, über intra- und extrafamiliäre Infektionen usw. ist bereits die *Bedeutung einer erfolgreichen Bekämpfung der Tuberkulose im Kindesalter* immer wieder hervorgehoben worden. Daß gerade eine Bekämpfung dieser Volksseuche im frühesten Lebensalter einsetzen muß, versteht sich ohne weiteres und ist auch von der modernen Tuberkulosebekämpfung durchaus verstanden worden. Aus ihr heraus begreift man ja auch die Bemühungen, die sich eine künstliche Schutzimpfung zum Ziel setzen, und es ist ja gerade CALMETTE, der den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit der jüngsten Altersklassen in Frankreich auf die Wirkung seiner Schutzimpfungsmaßnahmen zurückführt. Im Streit der Meinungen über den Wert dieser Statistiken hat man sich nun sehr intensiv mit der Tuberkulosesterblichkeit der jüngsten Altersklassen beschäftigt und hat feststellen können, daß in Deutschland und in vielen anderen Ländern auch *ohne* die Einführung einer Schutzimpfung ein starker Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit im Kindesalter festzustellen ist. BERGHAUS (1—4) hat sich insbesondere sehr eingehend mit der Statistik der Kindertuberkulose, der Säuglingssterblichkeit und den CALMETTESchen Statistiken und seiner Schutzimpfung befaßt. BERGHAUS kommt auf Grund seiner eingehenden Untersuchungen zu dem Resultat, „daß die von CALMETTE und seinen Anhängern erzielten Erfolge auf einer Selbsttäuschung beruhen, die hinwiederum auf eine ungenügende Berücksichtigung der Epidemiologie sowie eine mangelhafte Kenntnis und Anwendung statistischer Methodik zurückzuführen ist“ (1). Es ist vielmehr so, daß in Frankreich seit Einführung der Schutzimpfung keineswegs nach CALMETTE eine 50%ige Abnahme, sondern nach den Untersuchungen von BERGHAUS (1) sogar eine

Zunahme der Sterblichkeit zu verzeichnen ist, trotz massenhafter Impfungen! Nun ergeben aber alle Statistiken, wie wir sie ja auch zum Teil bereits in den Abschnitten III—IX berücksichtigt haben, daß die Abnahme der Tuberkulose besonders stark in den jugendlichen Altersklassen ist. In der besonders gut durchgearbeiteten badischen Statistik nach BERGHAUS (1) stellt sich die Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit in der Zeit von 1900—1929 für die Altersklassen von

0— 5 Jahren	von 26,8 auf 3,5	von 10000 der lebenden Bevölkerung derselben Altersklasse
5—15 „ „	8,6 „ 1,8 „ „ „ „ „	„ „ „ „
15—30 „ „	32,3 „ 11,1 „ „ „ „ „	„ „ „ „
30 und darüber „ „	31,9 „ 12,0 „ „ „ „ „	„ „ „ „

im Landesdurchschnitt von 27,2 auf 9,2 von 10 000 der lebenden Bevölkerung, d. h. sie ging in der Altersklasse von 0— 5 Jahren auf fast $\frac{1}{8}$ der Sterblichkeit von 1900 zurück

„ „ „ „	5—15 „ „ „ $\frac{1}{5}$ „ „ „ „
„ „ „ „	15—30 „ „ „ $\frac{1}{3}$ „ „ „ „
„ „ „ „	30 u. darüber „ „ „ $\frac{1}{3}$ „ „ „ „

Aus den vorstehenden Zahlen nach BERGHAUS ergibt sich, daß die Tuberkulosesterblichkeit in der Altersklasse von 5—15 Jahren minimal geworden ist und daß sie selbst in der jüngsten Altersklasse kaum noch als erheblich bezeichnet werden kann. Es ist zweifellos, daß die kindliche Tuberkulose heute nicht mehr die Rolle spielt wie vor 20 und 30 Jahren. Zweifellos dokumentiert sich in dem *stärkeren* Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit des Kindesalters der Erfolg aller unserer sozialhygienischen Bemühungen (Gesundheitspflegerinnen, Säuglingsfürsorge, Kleinkinderfürsorge, Tuberkulosefürsorge, Aufklärung, Isolierungsmaßnahmen, durch Geburtenabnahme bessere Pflege der Kinder u. a.). Schon diese Ausführungen, die wir wesentlich BERGHAUS entnehmen (1), lassen erkennen, daß wir von einer Schutzimpfung nicht viel zu erwarten haben. Auf *diese* kann ich hier nicht näher eingehen, es sei besonders auf die Arbeiten von BERGHAUS verwiesen. Aber immer wieder wird betont, besonders auch durch CALMETTE, daß wir zu aktiven Abwehrmaßnahmen gezwungen wären, da die außerordentlich hohen Todesziffern im tuberkulösen Milieu auf die Notwendigkeit einer Impfung hinweisen. Gegen die CALMETTESchen Zahlen muß aber angeführt werden, daß es sich um ganz ausgesucht ungünstige Todesziffern handelt, die speziell in Deutschland nirgendwo bestätigt werden können. Der Arbeit von BERGHAUS (4) entnehme ich die folgende Zusammenstellung über die Säuglingssterblichkeit im verseuchten Milieu:

KAYSER-PETERSEN, Jena	2,9%	BRAEUNING, Stettin	6,1%
GÖTZL, Wien	3,4,,	DEUTSCH-LEDERER, Düsseldorf	6,6,,
KAI SCHÄFFER	3,8,,	PARK, New-York	8,0,,
BLÜMEL, Halle	4,5,,	HEYNSIUS v. D. BERGH, Amsterdam	11,6,,
KJER-PETERSEN u. OSTERFELD, Kopen-		CALMETTE, Frankreich	24,6,,
hagen	4,9,,	Office de Hygiène de la Seine,	
PEISER, Berlin	5,1,,	Paris	32,6,,
HARMS und v. HEYDEN, Mannheim	5,2,,	FORSSNER, Stockholm	70,0,,
LANGER, Berlin	5,8,,	ELIZALDE, Buenos-Aires	79,5,,

Aus dieser vorstehenden Zusammenstellung geht wegen des Fehlens jeder Gesetzmäßigkeit, die sich ja sonst durch die ganze Tuberkulosesterblichkeit hindurchzieht, mit Bestimmtheit hervor, daß die einzelnen Beobachtungen nicht richtig sind und daß die groben abweichenden Befunde vor allem mit

ihren außerordentlich hohen Todesziffern auf den Fehler der kleinen Zahl zurückgeführt werden dürften.

Aber nicht nur ausgewählte Statistiken zeigen (wie die von BERGHAUS) die beträchtliche Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit der Kinder, sondern auch die beiden folgenden Tabellen lehren dies eindeutig.

Dieser Rückgang wird nun von vielen Tuberkuloseärzten und Hygienikern *ausschließlich* auf die Fürsorgemaßnahmen zurückgeführt, die in den Kampf gegen die Tuberkulose eingesetzt worden sind. Es fragt sich aber, ob in der Tat die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit der Kinder allein oder ausschließlich auf diese Maßnahmen zurückzuführen sind. Schon aus der vorstehenden

Im Jahre	0—1 Jahre	1—5 Jahre	5—15 Jahre	15—30 Jahre	30—70 Jahre
1878	22,1	13,8	5,7	29,0	63,9
1900	22,8	10,4	5,6	21,8	34,9
1911	20,9	10,3	4,9	17,7	22,9
1913	18,4	8,4	4,6	16,6	19,1
1919	20,1	19,5	8,6	28,7	25,9
1925	13,3	7,0	3,1	14,3	13,3
1927	11,6	6,6	2,6	12,1	11,4

Tabelle geht hervor, daß die Sterblichkeit der Säuglinge an Tuberkulose an sich die der anderen Kinder bei weitem übertrifft. So beträgt sie das Vierfache der Sterblichkeit der Kinder im Alter von 5—15 Jahren und nahezu das Doppelte der Kinder von 1—5.

ROESLE (2) hat auf Grund englischer Statistiken die Frage untersucht und kommt zu dem Ergebnis, daß der Rückgang der Säuglingssterblichkeit an Tuberkulose eine Folge des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit der Frauen im gebärfähigen Alter sei. Sicherlich ist dies zu einem großen Teil zutreffend (vgl. unsere Darlegungen im Abschnitt III unter besonderer Berücksichtigung der Studien von S. ROSENFELD), jedoch muß mit J. WEISSFELLER (1) betont werden, daß in den Jahren 1880—1913 die Tuberkulosesterblichkeit der Erwachsenen, auch der gebärfähigen Frauen, stark zurückging, ohne daß aber eine entsprechende Abnahme der Säuglingssterblichkeit festzustellen gewesen wäre. Nun zeigt aber die nebenstehende Tabelle 40, daß die Säuglingssterblichkeit an Tuberkulose in dem Maße abnimmt, wie die Zahl der Neugeborenen. Nach WEISSFELLER bilden nur die Hungerjahre 1917—1919 und 1923 eine Ausnahme. In diesen Jahren stieg die Tuberkulosesterblichkeit der Säuglinge an trotz einer Abnahme der Geburten.

Tabelle 40.
(Nach J. WEISSFELLER, 1.)

Im Alter von 0—1 Jahr starben			
im Jahre	von 10 000 Neugeborenen an Tuberkulose	von 100 Neugeborenen an allen Krankheiten	Zahl der Lebendgeborenen auf 1000 Lebende
1880	22,1	23,6	38,9
1900	22,8	21,7	36,8
1910	20,9	16,2	30,7
1913	18,4	15,1	28,3
1914	17,6	16,4	27,6
1915	13,8	14,8	21,0
1916	10,5	14,0	15,7
1917	19,9	14,9	14,4
1918	18,2	15,8	14,7
1919	20,1	14,5	20,7
1920	16,3	13,1	26,7
1921	16,7	13,4	26,1
1922	18,5	13,0	23,7
1923	20,1	13,2	21,7
1924	14,9	10,9	21,1
1925	13,3	10,5	21,3
1926	12,8	10,2	19,5
1927	11,6	9,7	18,4

Der Rückgang der Geburten, der Gesamt- und Tuberkulosesterblichkeit

der Säuglinge zeigt einen ausgesprochenen Parallelismus, wie es die vorstehende Tabelle 40 nach WEISSFEILER (1) dartut. Nun geht aber WEISSFEILER so weit, daß er sagt, daß der Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit der Säuglinge nicht als Folge der neuzeitlichen Tuberkulosebekämpfung betrachtet werden könne, daß er vielmehr als ein Ausdruck des fortschreitenden Geburtenrückganges aufzufassen wäre. Diese Feststellung gibt ihm Veranlassung zu prinzipiellen Forderungen, wo die Tuberkulosebekämpfung im Säuglings- und Kleinkindesalter einzusetzen habe. Die Säuglings- und Kindertuberkulose sei in erster Linie durch Versorgung der tuberkulösen Erwachsenen auf die ganze Dauer ihres Lebens (Siedlungen u. a.) wirksamer zu bekämpfen als durch Schutzimpfung oder durch Meldepflicht. Da aber nicht in ausreichender Weise für den materiellen Wohlstand der Tuberkulosekranken gesorgt werden könne, müsse das Schwergewicht auf die Kindereinschränkung tuberkulöser Familien verlegt werden. Es muß verhütet werden, daß tuberkulosegefährdete Kinder überhaupt auf die Welt kommen. Wünschenswert und notwendig wäre eine verständnisvolle Zusammenarbeit von Tuberkulosefürsorgestellen und Sexualberatungsstellen: Empfängnisverhütung der Kranken (Belehrung hierüber evtl. durch den Fürsorgearzt) und eine Indikation für Schwangerschaftunterbrechung seien nicht nur bei Erkrankung der Mutter, sondern auch bei offener Tuberkulose des Vaters zu stellen.

„Erst wenn diese Gesichtspunkte zu voller Geltung gelangen, ist mit einer wirksamen Bekämpfung der Säuglings- und Kleinkindertuberkulose in der gegenwärtigen Epoche wirtschaftlicher Not zu rechnen“ (WEISSFEILER, 1, S. 151).

Wir vermögen diesen weitgehenden Ansichten WEISSFEILERS nicht zu folgen; in den Abschnitten VI und VII, S. 75 gehen wir auf diese Fragestellungen ein und kommen zu wesentlich anderen Ergebnissen. Es sind absichtlich diese Darlegungen WEISSFEILERS eingehend berücksichtigt worden, da viele Eugeniker und Ärzte ähnliche Ansichten vertreten. In den genannten Abschnitten werden Gegen Gründe genauer aufgeführt und es ließe sich darüber hinaus noch eine größere Zahl weiterer Arbeiten anführen, die gegen die Beweiskraft der Studien von WEISSFEILER sprechen. So hat Cox an einem ziemlich großen Material die *Gefährdung der Kinder im tuberkulösen Milieu* geprüft. Es wurden 1486 Kinder zwischen dem 1. und 5. Lebensjahre untersucht, die in 1063 Familien lebten mit mindestens einem an Tuberkulose erkrankten erwachsenen Mitglied und es wurde die Mortalität dieser Kinder mit der Mortalität von Kindern aus tuberkulosefreiem Milieu verglichen. Es zeigte sich bei diesem Material, daß die Mortalität der Kinder aus tuberkulösem Milieu im ersten Lebensjahr geringer ist als die der Kinder aus nicht tuberkulöser Umgebung, und zwar um 15%, wenn die Infektionsquelle ein Erwachsener mit positivem Bacillenbefund war und um 46% bei negativem Bacillenbefund. Diese geringere Sterblichkeit der tuberkulös gefährdeten Säuglinge ist nach Cox darauf zurückzuführen, daß das tuberkulöse Heim unter Fürsorgeaufsicht steht und daß diese Kinder in bezug auf sachgemäße Ernährung und Pflege anderen Kindern gegenüber im Vorteil sind. Zwischen dem 1. und 2. Lebensjahre war die Mortalität ungefähr gleich. Zwischen dem 2. und 5. Lebensjahre war sie bei den Kindern aus tuberkulösem Milieu bedeutend höher, und zwar 3mal so hoch bei geschlossener und 5mal so hoch bei offener Tuberkulose. Nimmt man aber die ersten 5 Lebensjahre zusammen, dann weisen die tuberkulös gefährdeten Kinder keine größere

Sterblichkeit auf als die Kontrollkinder. Auch PEISER hat neben vielen anderen die Tuberkulosesterblichkeit tuberkulosegefährdeter Säuglinge geprüft. Während CALMETTE die Tuberkulosesterblichkeit gefährdeter Säuglinge mit 24—80% angibt, fand PEISER für Berlin im Jahre 1926 nur eine Tuberkulosesterblichkeit von 5,1% bei Säuglingen in offentuberkulösen Familien. Ebenso günstig erscheint die Tuberkulosesterblichkeit der tuberkulosebedrohten Kleinkinder im 2. Lebensjahre mit 3,4% und die fast ausbleibende Tuberkulosesterblichkeit der bedrohten Kinder im 3.—5. Lebensjahre nach dem Berliner Material, denn sie beträgt im 3. Lebensjahre 0, im 4. 0,8% und im 5. Lebensjahre 0. Ferner konnte durch PEISER festgestellt werden, daß die Gesamtsäuglingssterblichkeit in den tuberkulösen Haushaltungen keinen höheren Grad erreichte als die gleichzeitige Gesamtsäuglingssterblichkeit in der Stadt Berlin. Auch die Zahlen von K. H. BLÜMEL aus Halle sprechen durchaus in ähnlichem Sinne. So sind in den letzten beiden Betrachtungsjahren, wahrscheinlich 1928 und 1929, in Halle bei befürsorgten Familien mit Offentuberkulösen keine Todesfälle an Tuberkulose im Alter von 1—3 Jahren vorgekommen. Hingegen waren wohl Todesfälle durch Infektion außerhalb der Wohngemeinschaft und unbekannter Herkunft in der gleichen Zeit in 8 Fällen vorgekommen. Auf diese extrafamiliären Infektionen macht übrigens mit Nachdruck KLEINSCHMIDT aufmerksam, auf dessen Veröffentlichung und auf dessen Forderungen in diesem Zusammenhang ausdrücklich hingewiesen sei. Es läßt sich also auch nach den Zahlen aus Halle eine Übersterblichkeit im offentuberkulösen Lebenskreis selbst für das Kleinstkindesalter nicht nachweisen. Vielmehr wurde im Gegenteil eine ganz erhebliche Untersterblichkeit gefunden, die nicht nur bis zum Beginn des Schulalters, sondern auch in diesem Lebensalter anhält. Aus allen diesen Zahlen und Untersuchungen geht danach „*der außerordentliche Nutzen einer guten sozialhygienischen Fürsorgearbeit auch für einen kritischen Beobachter . . .*“ hervor (BLÜMEL). Über die bevölkerungspolitische Seite und über die einzelnen prophylaktischen Maßnahmen finden sich nähere Angaben in den Abschnitten VI—IX, 2, die uns zu einer ablehnenden Haltung gegenüber den zu weitgehenden und unseres Erachtens nicht ausreichend gestützten Forderungen WEISSFEILERS zwingen.

Über das bereits früher Gesagte hinaus sei hier noch erwähnt, daß mit nur wenigen Ausnahmen alle tuberkulösen Erkrankungen des Kindes- und Jugendlichenalters, die mit Kavernenbildung einhergehen, zum Tode führen, wenn es nicht gelingt, den Zerstörungsherd bald zu beseitigen. Auch hier läßt sich die bedauernswerte Lage der Kinder und Jugendlichen mit chronischer offener Lungentuberkulose bessern. Durch eine frühzeitige Erfassung der Kranken werden selbst in diesem Lebensalter die Ergebnisse der Kollapsbehandlung besser. Die Lage der Kinder und Jugendlichen kann durch Unterbringung in besonderen kleinen Anstalten verbessert werden, wo es möglich ist, der Eigenart jedes Kranken gerecht zu werden und ihm Entwicklungsmöglichkeiten zu bieten, neben dem selbstverständlichen Bestreben, ihn zu heilen. Denn die Kinder erhalten, sobald es der Gesundheitszustand zuläßt, Unterricht, wodurch sie sich auf einen Beruf vorbereiten und schon während ihres Aufenthaltes in der Heilstätte sich an ein tätiges Leben wieder gewöhnen können. Die früher fast stets tödlich verlaufenden Fälle bieten heute durch eine konservative Behandlung zwar bescheidene, aber doch beachtenswerte Erfolge, wenn auch nur bei lang-

dauernder Behandlung (12%), während mit Pneumothorax etwa $\frac{1}{3}$ der so behandelten Kranken gerettet werden kann (P. BEEH).

A. WALLGREN (3) gab kürzlich eine Übersicht über die vorbeugenden Maßnahmen gegen die Tuberkulose im frühesten Kindesalter:

Prophylaktische Maßnahmen gegen Tuberkulose in den ersten Lebensjahren.

A. Expositionsprophylaxe.

B. Dispositionsprophylaxe.

- | | |
|--|-------------------|
| I. Maßnahmen gegen Ansteckung vom
Typus humanus. | I. Unspezifisch. |
| a) Intrafamiliär. | a) Generell. |
| b) Extrafamiliär. | b) Antiinfektiös. |
| II. Maßnahmen gegen Ansteckung vom
Typus bovinus. | II. Spezifisch. |

Zu dieser Aufstellung sei ganz kurz noch das folgende Prinzipielle gesagt. Das Kind muß vor allem vor einer Familienansteckung geschützt werden. Voraussetzung hierfür ist, daß die Ansteckungsquelle bekannt ist, bevor sie imstande war, das Kind zu infizieren. Eine Anmeldepflicht vermag wohl nicht immer einen vollen Erfolg zu verbürgen. Wertvoller erscheint eine rationell geführte Fürsorgetätigkeit. Bei vertrauensvoller Zusammenarbeit zwischen Ärzteschaft und Publikum und Fürsorgeanstalt wird diese dann auch ohne Anmeldepflicht Kenntnis über die meisten Ansteckungsquellen gewinnen. Ist die Ansteckungsquelle bekannt, dann muß die Fürsorge die Übertragung der Krankheit, vor allem auf Säuglinge und Kleinkinder, verhindern. In Göttingen ist nach A. WALLGREN die Prophylaxe der Tuberkulose bei Säuglingen und kleinen Kindern dem Kinderkrankenhaus überlassen. Unter Mitwirkung der Tuberkulosefürsorge wird hier ein besonderes Register über alle erwarteten oder schon geborenen Säuglinge in tuberkulösen Familien geführt. Es wird dann darüber bestimmt, ob man das Kind in seinem Heim belassen kann oder ob es in Pflege genommen werden soll. Die Art der Maßnahmen hängt von der hygienischen Situation, vom klinischen Bild der Krankheit und von der Einsicht der Eltern ab. Ist das Kind noch nicht geboren und befindet sich ein ansteckender Tuberkulöser im Haus, dann wird versucht, von den Angehörigen die Zustimmung zu gewinnen, daß das Kind sofort nach der Geburt in Pflege genommen wird. Das Kind kann entweder einer gesunden Familie in Pflege gegeben werden oder in einem Kinderheim untergebracht werden. Ein unter Leitung eines Kinderarztes stehendes und gut geführtes Kinderheim ist hierbei einem Privatheim vorzuziehen. Die Dauer der Isolierungszeit bzw. der Entfernung des Kindes aus dem Elternhaus hängt wieder von den verschiedenen Faktoren ab, wie der hygienischen Situation, dem Krankheitsbild, der Einsicht der Eltern usw. Sie ist von Fall zu Fall zu entscheiden. In Schweden hat sich die Praxis herausgebildet, die Kinder wenn möglich bis zur Vollendung des zweiten Lebensjahres in Pflege zu behalten. Nicht vergessen werden darf, daß die Angehörigen auch auf die Gefahren einer extrafamiliären Infektion hingewiesen werden (tuberkulöse Kinderpflegerinnen, Dienstmädchen, Besucher, Spielkameraden).

Neben der intra- und extrafamiliären Ansteckungsquelle darf auch weiter die Gefahr nicht vernachlässigt werden, die durch die Infektion durch Aufnahme von Milchprodukten tuberkulöser Kühe besteht. Zwar ist die Häufigkeit dieser Krankheitsform in den verschiedenen Ländern und an den verschiedenen Orten

verschieden. Die Vorbeugung gegenüber dieser Infektion mit dem Typus bovinus der Tuberkelbacillen ist aber einfach: die Ernährung der Säuglinge und Kleinkinder hat entweder mit Milch von gesunden bzw. reaktionsfreien Kühen oder durch gekochte Milch zu geschehen (Pasteurisierung der Milch!).

Hat man bis vor wenigen Jahren der Tuberkulose von Säuglingen ausschließlich durch Verhinderung von Infektionen vorgebeugt (Expositionsprophylaxe), so ist in den letzten Jahren besonders im Ausland teilweise die Dispositionsprophylaxe mehr in den Vordergrund getreten. Diese Dispositionsprophylaxe braucht aber keineswegs nur eine spezifische zu sein („Tuberkuloseimpfung“), sondern man kann und muß wohl auch an die vielen nicht-spezifischen prophylaktischen Maßnahmen denken. Es sind dies mit A. WALLGREN die allgemeinen und die antiinfektiösen: hygienische Aufsicht der Kinder (Ernährung, Pflege usw.), Prophylaxe der Rachitis und Darmstörungen, sowie Verhütung und Vorsichtsmaßnahmen gegenüber Masern, Influenza, Keuchhusten usw. In der letzten Zeit ist die spezifische Dispositionsprophylaxe besonders in den Vordergrund getreten. Es würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen, wollte ich auf die CALMETTESCHE Schutzimpfung, die ja aus den Arbeiten von RÖMER, HAMBURGER, UHLENHUTH, SELTER u. a. sich entwickelt hat, näher eingehen; es muß auf die einschlägigen zusammenfassenden Darstellungen verwiesen werden (CALMETTE, SCHAEFER u. a.).

Naturgemäß lassen sich Expositionsschutz und Dispositionsschutz für das Kindesalter in ihrer Abhängigkeit von wirtschaftlichen Faktoren nicht scharf trennen. Es besteht nun der Eindruck bei manchen Klinikern, daß in allerjüngster Zeit die Kindertuberkulose wieder zunimmt. Nach H. LANGER soll die verschlechterte Ernährungslage tuberkulöser Erwachsener mit der Verschlechterung ihres Krankheitszustandes zu einer Zunahme der Bacillenstreuer und damit zu einer Erhöhung der Expositionsgefährdung der Kinder führen. Es erscheint bedenklich, daß nach den Beobachtungen des Kaiserin Auguste Viktoria-Hauses die Gruppe der pulmonalen Tuberkulösen von 44,7% aller Tuberkulösen im Jahre 1929 und 51,5% im Jahre 1930 auf 74,6% im Jahre 1931 gestiegen ist. Diese Zunahme der pulmonalen Tuberkulösen muß als eine beachtliche Verschlechterung im Verlaufe der Kindertuberkulose erscheinen. Es bedarf naturgemäß umfangreicherer Untersuchungen, ob in dieser aus Berlin berichteten Steigerung etwa *„das erste Anzeichen für eine erneute Steigerung der Tuberkulosegefährdung unserer Bevölkerung zu erblicken ist“* (H. LANGER). Bei der Durchführung von Sparmaßnahmen, wie sie sich in der Gesundheitspflege durch die schlechte wirtschaftliche Lage leider als nötig erwiesen haben, verlangen diese Feststellungen, die zwar noch mit allem Vorbehalt mitgeteilt worden sind, Beachtung. Alle zur Verfügung stehenden Mittel sollten heute tatsächlich nur der Behandlung der tuberkulosekranken und der Befürsorgung der tuberkulosebedrohten Kinder zugute kommen: Sorgfältige Untersuchung und exakteste Auswahl der zu befürsorgenden Kinder erscheint heute notwendiger denn je. Denn durch den Anstieg der pulmonalen Tuberkulösen im Kindesalter handelt es sich um einen erheblichen Zuwachs gerade jener Formen der Kindertuberkulose, für die langfristige Fürsorgemaßnahmen erforderlich sind (H. LANGER).

XI. Die Sozialversicherung und die Bekämpfung der Tuberkulose.

Es ist unser Bestreben, alle unsere Fürsorgemaßnahmen, auch im Kampfe gegen die Tuberkulose, dem Einzelfalle anzupassen. Der Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit in Deutschland wird auf die Fülle dieser Einzelmaßnahmen zurückgeführt. Nun ist immer wieder behauptet worden — und auch wir haben auf diese Ansichten in den Abschnitten V—VIII wiederholt hingewiesen — daß eine Volksseuche von der Verbreitung der Tuberkulose kaum durch Einzelmaßnahmen eingedämmt werden könne und daß wahrscheinlich andere fürsorgerische Maßnahmen, die den gesamten Volkskörper oder wenigstens große Teile von ihm betreffen, in mindestens eben der gleichen Weise zum Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit beitragen (ICKERT, 3). Der Einzel- oder Individualfürsorge kann man mit den zuletzt genannten Vorgängen die Massenfürsorge gegenüberstellen. Die Tuberkulose erfordert, was von keiner Seite bestritten wird, eine sozialhygienische Bekämpfung, deren Maßnahmen wir in dem Begriff der Tuberkulosefürsorge zusammenfassen. Die Massenfürsorge befaßt sich nun hierbei mit der Fürsorge für ganze Bevölkerungsgruppen oder -massen. Sie ist in die Tuberkulosebekämpfung eingesetzt worden und mit Erfolg, denn der Bau von Wohnungen und die Wohnungsplanwirtschaft stellt eine massenfürsorgerische Maßnahme dar, genau so wie die Einführung des 8-Studentages, zusätzliche Massenernährungen, Kindererholungsfürsorge, sozialpolitische Maßnahmen, hygienische Volksbelehrung und Aufklärung, großzügige Maßnahmen der Massenfürsorge darstellen. Die massenfürsorgerischen Maßnahmen resultieren aus sozialpolitischen Überlegungen und den Gesetzen der sozialen Versicherungen. Der Massenfürsorge steht die Individualfürsorge gegenüber, die bei der Tuberkulosebekämpfung in der Hand der Fürsorgestellen liegt. Ihre Aufgabe ist es, „die Mittel und Wege der Massenfürsorge dem Einzelmenschen dienlich zu machen und dafür zu sorgen, daß die speziell für die Tuberkulosebekämpfung zur Verfügung gestellten oder erreichbaren Mittel ausschließlich und nur in dem jeweils erforderlichen Grade den Tuberkulösen zugute kommt. Jedenfalls ermöglicht die Individualfürsorge einer modernen Tuberkulosefürsorgestelle weitgehende *Rationalisierung* der Mittel der Massenfürsorge“ (ICKERT, 3, S. 1227). Die vorstehenden Darlegungen dürften zeigen, daß es in Übereinstimmung mit ICKERT müßig ist, darüber nachzugrübeln oder zu streiten, was wichtiger ist, die Einzel- oder die Massenfürsorge. Beide Fürsorgemaßnahmen ergänzen sich. „Die Einzelfürsorge rationalisiert die Massenfürsorge, die Einzelfürsorge ist aber in fruchtbringender Weise bei einer *Volksseuche* erst möglich, wenn die soziale Gesetzgebung entsprechende Massenfürsorge geschaffen hat. Wenn man sagt, daß die soziale Gesetzgebung oder überhaupt die ganze moderne Sozialpolitik die Verantwortlichkeit nicht nur des einzelnen, sondern ganzer Bevölkerungsgruppen untergrabe, so kann man auch behaupten, daß der Bau von Wasserleitung und Kanalisation die Verantwortlichkeit der Hausbewohner und vor allem der Hausbesitzer insofern untergrabe, als sie nicht mehr für den Bau von Brunnen und die Wegschaffung der Abfallstoffe zu sorgen brauchten. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse fordern, daß die Sozialpolitik den ihr von den gegenwärtigen Verhältnissen aufgezwungenen Weg weiterbeschreite — trotz der von LIEK in seinen Schriften hervorgehobenen

Gefahren. Die Massenfürsorge brauchen wir aber, um irgendwie den unaufhaltsam fortschreitenden Geburtenrückgang zu kompensieren“ (ICKERT, 3, S. 1228).

In der öffentlichen Meinung ist seit Jahren die Ansicht allgemein verbreitet, daß der Tiefstand der deutschen Wirtschaft vornehmlich den sozialen Lasten, der sozialen Fürsorge und den Sozialversicherungen zu danken wäre. Auf die Berechtigung zu diesen Angriffen im einzelnen einzugehen, verbietet mir naturgemäß ebenso die Formulierung dieser Arbeit als auch die Unmöglichkeit, in einem kleinen Abschnitt die wichtigsten Momente herauszustellen. Wir wollen hier nur auf einzelne Arbeiten verweisen, wie insbesondere die von F. ICKERT (7), von GOLDMANN und GROTHJAHN, von GEISSLER, HEYDE, MEYER u. a. Hinsichtlich der Tuberkulose müssen wir sogar schon vorausnehmen, daß die Tuberkulosesterblichkeit nach GEISSLER bei den Versicherten in viel höherem Maße als bei den Nichtversicherten gefallen ist, daß also die Versicherten bezüglich ihrer Tuberkulosesterblichkeit günstiger dastehen als die Nichtversicherten. Hierzu hat FLATZEK das Wort geprägt von der „Dissoziation von Krankheit und Armut“.

Bei einer Betrachtung des Ablaufs der Tuberkulosesterblichkeitskurven der einzelnen Länder ist immer wieder der besonders niedrige Stand der deutschen Tuberkulosesterblichkeitskurve aufgefallen. Der Ablauf dieser Kurve in einem Lande, das vor relativ kurzer Zeit den größten aller Kriege verloren und das vor noch kürzerer Zeit unter den schweren Einflüssen einer Inflation gestanden hatte, muß besonders interessieren, vor allem auch im Hinblick auf Möglichkeiten, eine Erklärung für dieses sonderbare Verhalten zu finden. Man vergegenwärtige sich noch einmal, daß die deutsche Kurve einen Tiefstand mit der englischen Kurve erreicht hat und daß die Tuberkulosesterblichkeit in dem reichen Nachbarland Frankreich noch um etwa 100% höher liegt als die Deutschlands. Man muß sich also fragen, welchem besonderen Umstände es Deutschland zu danken hat, daß sich der Ablauf seiner Tuberkulosesterblichkeitskurve viel unabhängiger von der wirtschaftlichen Depression der Welt gezeigt hat als die entsprechenden Kurven anderer Länder. Die Inflationsjahre und die Jahre der nach der Inflation einsetzenden schweren Arbeitslosigkeit haben sich nicht in der Weise auf den Verlauf der deutschen Kurve auswirken können, daß ein erneuter starker Anstieg der Tuberkulosesterblichkeit erfolgen konnte. Es muß also irgendein Faktor existieren, der in der Lage war und ist, die schweren wirtschaftlichen Krisen der letzten Jahre derartig zu kompensieren, daß sich diese auf die breiten Volksmassen nicht durch Unterernährung usw. auswirken können [ICKERT (1)]. Dies ist nun in völliger Übereinstimmung mit ICKERT nur möglich geworden durch die Verbindung unseres ausgedehnten Systems der sozialen Versicherung mit der sozialen Fürsorge. Unter Berücksichtigung aller sonstigen für den Rückgang der Tuberkulose in Frage kommenden Umstände unterscheidet sich Deutschland von den anderen Ländern der Welt, insbesondere von den anderen Großmächten, nur durch den festgeschlossenen Ring seiner Sozialversicherung und der tiefe Stand unserer Tuberkulosesterblichkeit trotz ungünstigster äußerer Verhältnisse ist nur diesem Zusammenwirken sozialer Versicherung und sozialer Fürsorge zu danken. Ich brauche auf die verschiedenen Faktoren, die den Verlauf und die Häufigkeit der Tuberkuloseerkrankungen und der Tuberkulosesterblichkeit beeinflussen, in diesem Abschnitt nicht näher zu sprechen kommen (vgl. Abschnitt III—VIII), es sei nur ausdrücklich an dieser Stelle betont,

daß alle Maßnahmen im Kampfe gegen die Tuberkulose in praktisch allen Ländern die gleichen sind, und daß sogar einzelne Methoden in bestimmten Ländern besser als in Deutschland ausgebaut sind. Von den letzteren denke ich insbesondere an eine geeignetere Gesetzgebung, wie es in den Vereinigten Staaten von Nordamerika, Norwegen und England der Fall ist, während bei uns die Tuberkulosegesetzgebung als durchaus mangelhaft bezeichnet werden muß (vgl. Abschnitt IX, 9, S. 134).

Nun mag man einwenden, daß es auch in anderen Ländern bereits Einrichtungen der sozialen Versicherung gibt. Dieser Einwand ist berechtigt und in gewisser Weise zutreffend. Jedoch gibt es in keinem Lande ein derart ausgedehntes System der sozialen Versicherung und es gibt vor allem nicht wie bei uns die Verbindung eines solchen Systems mit der sozialen Fürsorge. Diese Frage ist naturgemäß besonders wichtig für die Ereignisse der letzten Jahre mit dem ganz gewaltigen Ansteigen der Arbeitslosenziffern in Deutschland und hierzu ist zu sagen, daß durch die Einbeziehung der Arbeitslosenversicherung das System der sozialen Versicherungen *vollständig* geworden ist und daß damit der Ring der sozialen Versicherungen geschlossen wurde. Nur aber durch ein vollständiges System der Versicherungen ist es möglich, die gesamte Klasse der Negativprivilegierten vor den gesundheitlichen und wirtschaftlichen Schäden und Wechselfällen des Lebens derart zu sichern, daß sich ein Einfluß in Krisenzeiten auf die Tuberkulose nicht mehr in dem früher gewohnten Umfange wird auswirken können (BOHN, ICKERT, C. HAMEL). Ausdrücklich muß wiederholt festgestellt werden, daß diese Schließung des Ringes der sozialen Versicherungen nur bei uns in Deutschland der Fall ist und dies seit dem Zeitpunkt, an dem außer den durch die Reichsversicherungsordnung möglichen gesundheitlichen Risiken auch die großen wirtschaftlichen Risiken der Arbeitslosigkeit in den Rahmen der sozialen Versicherungen einbezogen worden sind. Die gesamte Tuberkulosebekämpfung ist aber erst hierdurch in den Stand gesetzt worden, sich unbehindert von der Ernährungslage des Volkes auszuwirken. Da die Ernährung der breiten Volksmassen nicht mehr so erheblich wie früher von dem Auf und Nieder der Wirtschaft abhängig ist, war eine derartige Entwicklung der Tuberkulosebekämpfung möglich. Es haben nicht nur die deutschen Krankenversicherungen und die deutsche Invalidenversicherung (Alterstuberkulose!) sicherlich viel zu dem Erfolge der Absenkung der Tuberkulosesterblichkeit in Deutschland beigetragen, sondern man wird ganz allgemein die durch die Sozialversicherung ermöglichte ausgiebige Durchführung der Heilbehandlung Tuberkulöser als einen beachtlichen Faktor für den Rückgang der Tuberkulose bewerten müssen. In zunehmendem Maße wurde es durch die Fortschritte der Wissenschaft möglich, auch Offentuberkulöse der Heilbehandlung zuzuführen. Die Heilbehandlung der Tuberkulose gewinnt damit auch verstärkte Bedeutung für die Seuchenbekämpfung (C. HAMEL). Die damit durch die soziale Versicherung durchgeführten Tuberkuloseheilverfahren werden als wichtige Faktoren für den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit zu gelten haben, weil durch sie Erkrankungen der ersten Stadien zur Ausheilung und offene Tuberkulosen in geschlossene Formen umgewandelt werden können. Die großen Erfolge der Tuberkulosefürsorge, deren Einfluß zwar auf den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit zahlenmäßig bisher nicht belegt werden kann, sind aber auch nur möglich durch die Unterstützung der Sozialversicherung. *Wenn für den Rück-*

gang der Tuberkulosesterblichkeit in allen Ländern mehrere Faktoren verantwortlich gemacht werden können und wenn von diesen der soziale Faktor, Industrialisierung und Urbanisierung, von besonderer Bedeutung ist, dann ist für die stärkere Abnahme der Tuberkulose in Deutschland gegenüber allen übrigen Kulturländern eine weitere besondere Ursache zu suchen, die in der deutschen Sozialversicherung zu erblicken ist! Durch den Ring der deutschen sozialen Versicherungen sind die Grundlagen für eine vermehrte ärztliche Versorgung der Bevölkerung, für eine umfassende Durchführung eines hochentwickelten Heilverfahrens, für den planmäßigen Ausbau der prophylaktischen und Fürsorgearbeit (C. HAMEL) und dafür geschaffen, daß die breiten Bevölkerungsmassen in ihrer Ernährung und in ihrem Wohnen in sehr weitgehendem Maße unabhängig von den Wechselfällen des täglichen Lebens und unabhängig von dem Auf und Nieder der Wirtschaft gemacht worden sind. Aus diesem Grunde dürfen auch die Leistungen der Sozialversicherung keine Einengung erfahren. Der Lebensstandard des deutschen Volkes ist auf einer ausreichenden Höhe zu halten, denn nur dann wird der Kampf gegen die Tuberkulose weiterhin erfolgreich sein.

Die Schließung des Ringes der Sozialversicherungen ist erst seit einer kleinen Reihe von Jahren in Deutschland möglich geworden, seitdem die großen wirtschaftlichen Risiken der Arbeitslosigkeit mit einbezogen worden sind. GEISSLER und später BEUSCH haben in sehr wichtigen Studien nun den Nachweis erbringen können, daß die Tuberkulosesterblichkeit nach dem Kriege bei den Versicherten erheblich mehr gefallen ist als bei den Nichtversicherten. Es kann wohl kein Zweifel mehr an den statistischen Darlegungen GEISSLERs geäußert werden und man ist auf Grund seiner Studien zu den folgenden Schlüssen berechtigt (GEISSLER): Die früher allgemein angenommene Tuberkuloseübersterblichkeit der Arbeiterklasse ist nicht mehr vorhanden. An der Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit der letzten Jahre hat die Arbeiterklasse den größten Anteil, während die im Beruf Selbständigen den geringsten Anteil haben. Die Ursache für dieses auffällige und wichtige Verhalten verschiedener sozialer Schichten ist nicht etwa in einem Aufsteigen der allgemeinen wirtschaftlichen Verhältnisse der Arbeiterklasse zu erblicken, es kann vielmehr nur die Auswirkung der sozialen Gesundheitsfürsorge sein, da wir eben bei den Nichtversicherten, die auch von der öffentlichen sozialen Gesundheitsfürsorge weniger betreut werden, keine derartige und entsprechende Abnahme sehen. Aus den Untersuchungen GEISSLERs und BEUSCHs „ergibt sich einerseits eine glänzende Rechtfertigung der bisherigen Geldaufwendungen und die Forderung, daß die Leistungen der Fürsorge nicht verringert werden dürfen. Andererseits sehen wir, daß es notwendig ist, auf die Tuberkulosebekämpfung in den Kreisen der Nichtversicherten, der gehobeneren Berufsklassen, in Zukunft viel größeren Nachdruck zu legen als bisher“ (GEISSLER, 1, S. 153). Diese Untersuchungen beweisen — und es erscheint erforderlich, sie an noch größerem Material erneut durchzuführen —, daß das stärkere Zurückgehen der Tuberkulosesterblichkeit in bestimmten sozialen Schichten als ein Erfolg der heute so viel angegriffenen sozialen Fürsorge und sozialen Versicherung anzusehen ist. Aus dieser Feststellung aber resultiert die Notwendigkeit, diese Einrichtungen trotz der weltwirtschaftlichen Depression in größtmöglicher Leistungsfähigkeit zu erhalten.

Auf dem Gebiete der Bekämpfung der Tuberkulose befinden wir uns zur Zeit in einer überaus gefährlichen Situation. Den aus der schweren wirtschaftlichen

Notlage drohenden Gefahren kann nur durch die Aufstellung eines *Notprogrammes* begegnet werden, dessen Forderungen nicht unterschritten werden dürfen. In manchen Ländern und vielen Städten ist schon heute die Durchführung vieler dringend notwendiger Maßnahmen auf dem Gebiete der Tuberkulosebekämpfung nicht mehr möglich. Auch in Baden können Umgebungs- und Reihenuntersuchungen nicht mehr durchgeführt werden, da der Landesverband und die Landesversicherungsanstalt ihre Leistungen einstellen *mußten*. Die Gründe liegen in der Verminderung der Eingänge an Zollüberschüssen, in der Arbeitslosigkeit und der damit bedingten Verminderung der Beiträge, in der Überalterung und der dadurch hervorgerufenen Zunahme der Rentenleistungen und schließlich in der Unmöglichkeit, das in den Anstalten vorhandene Vermögen flüssig zu machen. Möge es gelingen, diesen Gefahren noch rechtzeitig zu begegnen und dadurch die bewährten Waffen der Fürsorge und der Heilbehandlung lebensfähig zu erhalten. Nur dann kann der Lebensstandard des deutschen Volkes auf einer ausreichenden Höhe erhalten bleiben.

XII. Schluß.

Die Tuberkulose bietet der Bekämpfung mannigfache Angriffspunkte. Zahlreiche Schädlichkeiten kommen in Betracht, die die Ansteckung zur Krankheit werden lassen. Das gewaltige Ansteigen der Tuberkulosesterblichkeitsziffern in den Kriegs- und Inflationsjahren zeigte den wichtigen Einfluß der Ernährung bzw. Unterernährung. Die Tuberkulose ist eine soziale Krankheit, deren Verbreitung durch ungesunde Wohnverhältnisse, ungünstige wirtschaftliche Lage, prädisponierende Momente (Infektionskrankheiten, Alkoholismus u. a.) gefördert wird. Die Bedeutung einer Erbimmunität und der von den Vorfahren ererbten Konstitution ist nicht sichergestellt. Für die Pathogenese und für die Epidemiologie ist von besonderer Bedeutung die immer wieder neuerfolgende Aufnahme von Tuberkelbacillen. Wiederholte Infektionen sind für das Zustandekommen der Tuberkulose und für die Schwere der Erkrankung von größter Wichtigkeit; hieraus resultiert die Bedeutung der Umgebung. Als Angriffspunkte der Tuberkulose kommen in erster Linie in Betracht die Hebung des Wohlstandes, die Verbesserung der Ernährung und der Wohnung, Ertüchtigung des Körpers, Vermeidung von Ausschweifungen — also neben der Hebung der persönlichen Widerstandskraft die Verbesserung der hygienischen Situation. Im Vordergrund der aktiven Tuberkulosebekämpfung steht die möglichste Verhütung fortgesetzter Infektionen. Im Kampfe gegen die Tuberkulose ist bereits viel erreicht, wenn die scheinbar unvermeidliche Erstansteckung nicht in den ersten Lebensjahren erfolgt, sondern wenn wir den Erwerb des Primärinfektes möglichst in das Kleinkindesalter hinausschieben. Das Bestreben, in Anbetracht der fortgesetzten Abnahme der Geburtenziffern die überhaupt noch Geborenen gesund zu erhalten, führt zu besonderem Schutz der jugendlichen Altersklassen: Entfernung der Kinder von ihren offentuberkulösen Müttern, Trennung sofort nach der Geburt, Überwachung der Umgebung, des Personals, der Lehrpersonen, der Schulklassen und von hier übergehend auch zu den Angehörigen des zweiten und dritten Lebensjahrzehntes zu der besonderen Beaufsichtigung von Fortbildungsschulen, Internaten, militärischen Organisationen usw.

Diese oder ähnliche Bestrebungen sind auf möglichst große Kreise auszudehnen. Eine der Hauptaufgaben der Tuberkulosefürsorgestellen ist die Auffindung der ansteckenden Tuberkulösen, die Verhütung neuer Erkrankungen in ihrer Umgebung und die Erfassung der Tuberkulösen möglichst zu einem Zeitpunkt, bevor sie ansteckungsfähig werden. Es soll also nicht nur Einzelfürsorge getrieben werden in Form der Betreuung des einzelnen Kranken, sondern es muß Massenfürsorge betrieben werden, die gerade in dem Kampfe gegen eine Volksseuche, wie es die Tuberkulose ist, unentbehrlich ist. Die Erfassung der Tuberkulösen, intensive Infektionsquellenforschung und weitreichende Expositionsprophylaxe sind neben der modernen aktiven Tuberkulosetherapie die wichtigsten Wege, um die Verbreitung der Tuberkulose einzuschränken. Diese Verhütung der Verbreitung der Tuberkulose wird also sowohl durch therapeutische Maßnahmen — Heilung der Tuberkulösen, Überführung der offenen in geschlossene Tuberkulösen (Kollapsverfahren, Pneumothorax, Thorakoplastik usw.) — als auch durch die Methoden der Tuberkulosefürsorgestellen, durch prophylaktische Maßnahmen, erreicht — frühzeitige Erfassung der Tuberkulösen, damit Erkennung von Infektionsquellen und im Zusammenhang hiermit frühzeitige Abdichtung von Infektionsquellen mit Verhinderung weiterer Neuinfektionen. Gegenüber der Übertragung der Tuberkulose durch den Menschen tritt die Ansteckung durch Tiere zahlenmäßig ganz außerordentlich zurück. Auf die Besprechung dieser Verhältnisse ist absichtlich in der vorliegenden Arbeit fast ganz verzichtet worden (vgl. S. 145). Durch das freiwillige Tuberkulose-tilgungsverfahren und durch die Maßnahmen, die zur Durchführung der Bestimmungen des Reichsmilchgesetzes eingeführt worden sind, dürften weitere Erfolge in der Bekämpfung der Rindertuberkulose zu erwarten sein. Da diese Fragen wiederholt anderenorts eine ausführliche Bearbeitung erfahren haben, sei auf jene Untersuchungen und Mitteilungen verwiesen (BANG, BELLER, GERLACH, KARSTEN, RAUTMANN, UHLENHUTH, ZELLER u. a.).

Der frühen Erfassung der Tuberkulose legen wir aber nicht nur hinsichtlich der Bekämpfung dieser Krankheit in epidemiologischer Hinsicht durch frühzeitige Verhütung weiterer Verbreitung besonderen Wert bei, sondern auch im Hinblick auf wirtschaftliche und bevölkerungspolitische Fragen wegen der besseren Aussicht auf völlige Ausheilung bei rechtzeitiger Diagnosestellung. Durch die Lehre vom Frühinfiltrat und durch die Erkenntnis, daß mit Hilfe der Pneumothoraxtherapie der größte Teil der rechtzeitig behandelten Kranken geheilt werden kann, wird in neuerer Zeit der Entstehung fortschreitender, prognostisch ungünstiger und bei der Ausbildung von Kavernen im höchsten Grade infektiöser tuberkulöser Prozesse vorgebeugt. In diesem Zusammenhang ist auf die einwandfreie Diagnosestellung unter steter Heranziehung des Röntgenverfahrens und sonstiger Hilfsmethoden bei jedem verdächtigen Fall das größte Gewicht zu legen. Durch Beklopfen und Behorchen lassen sich in sehr vielen Fällen keine Abweichungen von der Norm erkennen, wie sie bei den Frühentzündungen gerade vermißt werden, und darum ist, wenn man dieses wichtige Frühstadium nicht übersehen will, zweierlei unbedingt notwendig: der Auswurf muß unter allen Umständen wiederholt auf Tuberkelbacillen untersucht werden, denn er enthält die Krankheitserreger oft frühzeitig, jedoch meist nur vorübergehend. Ferner ist ohne die Anwendung eines Röntgenverfahrens eine Lungenuntersuchung unvollständig, denn nur der Röntgen-

untersuchung verdanken wir die Kenntnis der früher in ihrer Bedeutung unterschätzten Anfänge (ASSMANN, E. v. ROMBERG). Bei einem Zusammenwirken aller beteiligten Kreise muß die rechtzeitige Auffindung und Behandlung der Frühfälle, die über das Schicksal der Frühentzündung geradezu entscheidet, immer regelmäßiger gelingen. Die Zahl der Fälle, bei denen die Lungentuberkulose erst in einem Stadium diagnostiziert wird, das der Behandlung viel weniger Aussichten auf Erfolg bietet, muß immer geringer werden. In ausführlicher Weise ist in der vorliegenden Arbeit auf die Methoden, Wege, Erfolge und die weiteren Erfolgsaussichten der Tuberkulosefürsorge eingegangen worden. Insbesondere sind die wichtigen Fragen der Erfassung der Tuberkulösen und der Infektionsquellen, die Umgebungs-, Reihen-, Gruppen- und Einzeluntersuchungen in ihrer Bedeutung und in ihrer Methodik sehr eingehend gewürdigt worden. Weitere Möglichkeiten der Übertragung und des Zustandekommens tuberkulöser Erkrankungen, die in bevölkerungspolitischer Hinsicht bedeutungsvoll sind, haben eine besondere Besprechung erfahren, wie die Beziehungen von Ehe und Tuberkulose, Schwangerschaft und Tuberkulose, Schule (Lehrer) und Tuberkulose sowie die Tuberkulose der Asozialen und die Alterstuberkulose. Darüber hinaus sind aber auch noch Fragen der nachgehenden Fürsorge, die gesetzlichen Handhaben für die Tuberkulosebekämpfung und die Bedeutung der hygienischen Volksbelehrung behandelt worden, die alle — allerdings in verschiedenem Ausmaß in der Jetztzeit bzw. in der Zukunft — in den Kampf gegen die Tuberkulose eingesetzt werden müssen und die zum Teil bereits erfolgreich an dem Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit beteiligt sind. Eine Trennung zwischen den Maßnahmen der Einzelfürsorge und der Massenfürsorge ist nicht möglich. Nur durch die Zusammenfassung aller Kräfte und durch die Zusammenarbeit aller Beteiligten „läßt sich der Zeitpunkt der Erstansteckung hinauschieben, die gehäufte Ansteckung verhüten und die Krankheit in ihren für die Behandlung noch aussichtsreichen Anfängen erkennen“ (E. v. ROMBERG).

Der Kampf gegen die Tuberkulose ist in der Jetztzeit durch ein weitreichendes Netz von Fürsorgestellen über alle Kulturländer gekennzeichnet. Seit dem Krieg ist durch die Arbeit der sozialen Fürsorge weiter und erfolgreich an dem Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit in allen Kulturländern gearbeitet worden. Die Ursachen des Tuberkuloserückganges sind in der vorliegenden Arbeit im einzelnen zur Darstellung gebracht, sofern überhaupt heute eine eindeutige, jeder Kritik standhaltende Klärung der den Rückgang bedingenden Faktoren möglich erscheint. Es sind im einzelnen die Bedeutung des sozialen Faktors, des Erbfaktors, des spezifischen und des ärztlich-therapeutischen Faktors behandelt worden. Von besonderer Wichtigkeit und Eindeutigkeit erwies sich der Einfluß des sozialen Faktors, der sich durch die Industrialisierung, durch die Urbanisierung, durch den Einfluß des Berufes und der sozialen Lage und die hiermit in Beziehung stehenden Verhältnisse von Tuberkulose und Wohnung sowie Tuberkulose und Familie auswirken konnte. Diese verschiedenen Faktoren haben sich in allen Kulturländern praktisch in gleicher Weise auswirken können und wir mußten uns fragen, welche Gründe es sind, die den besonderen Verlauf der deutschen Tuberkulosesterblichkeitskurve nach dem Kriege trotz schwerster Notlage des gesamten Volkes bedingen konnten. Der Grund ist in der Tatsache zu erblicken, daß durch das Vorhandensein eines vollständigen Systems der Sozialversicherungen, durch die Einbeziehung der wirtschaftlichen Risiken in

den Ring der (gesundheitlichen) Sozialversicherungen, die breiten Massen des deutschen Volkes nicht mehr oder wenigstens nicht mehr so erheblich wie früher von dem Auf und Nieder der Wirtschaft abhängig sind. In Deutschland ist es dem Zusammenwirken der Sozialversicherungen mit der sozialen Fürsorge in erster Linie zuzuschreiben, „daß die Ernährungslage des deutschen Volkes jetzt so gesichert erscheint, daß Unterernährung der breiten Volksmassen sich nicht mehr auf die Tuberkulosesterblichkeit auswirkt. Erst durch diese Ausschaltung der Unterernährung aus dem Ursachengeflecht der Tuberkulose ist es den sonstigen genannten Faktoren, wie *spezifische Tuberkulosebekämpfung und Fürsorgewesen, Arbeiterschutzgesetzgebung, Wohnungspolitik und Industrialisierung* möglich, in für uns günstigem Sinne die Tuberkulosemortalität zu beeinflussen“ (F. ICKERT, 1). Der besondere Verlauf der Tuberkulosesterblichkeitskurve in Deutschland in der Nachkriegszeit muß in diesem Sinne nach dem Vorgang von F. ICKERT und C. HAMEL gedeutet werden.

Eine Beschäftigung mit der Statistik und mit der Epidemiologie der Tuberkulose zeigt eine Fülle von Problemen auf, die auf die verschiedensten Gebiete nicht nur rein medizinischer Disziplinen übergreifen. Nur durch eine Vereinigung ärztlicher und sozialer Maßnahmen ist ein Weiterarbeiten auf dem Gebiete der Tuberkulose möglich, da die Tuberkulosefrage ein Teilgebiet der allgemeinen sozialen Fragen darstellt und weil die Tuberkuloseerkrankung in einem großen Teil der Fälle eine soziale Krankheit ist. Es sind große Fortschritte in der Bekämpfung der Tuberkulose erzielt worden, die sich auch in einer weiteren Verminderung der Tuberkulosesterblichkeit in den letzten Jahren ausdrücken. Da von den tuberkulosehemmenden Faktoren in erster Linie die sozialökonomischen und die sozialbiologischen sowie die ärztlich-therapeutischen eine Rolle spielen, während die erblich bedingten oder konstitutionellen sowie diespezifischen der natürlichen Durchseuchung und der künstlichen Schutzimpfung unserem Eingriff nicht zugänglich bzw. kaum eine Rolle spielen dürften (G. WOLFF), resultiert hieraus die Notwendigkeit eines gemeinsamen Eingreifens ärztlicher und sozialer Maßnahmen. Die Früherfassung der Tuberkulösen, die schnellste Abdichtung der Infektionsquellen und die weitgehende Expositions- und Dispositionsprophylaxe, die nur durch ärztliche *und* soziale Methoden erreichbar sind, lassen die Notwendigkeit engster Zusammenarbeit der ärztlichen Wissenschaften mit der Hygiene und der sozialen Politik erkennen.

Literatur.

- ABRAHAM-FRANK (1): Le service social dans un centre hospitalier de tuberculeux. Rev. Phtisiol. méd.-soc. **11**, 133—157 (1930).
 — (2): La crèche de prophylaxie antituberculeuse de l'hospital Laennec. Description, fonctionnement et résultats. Rev. Phtisiol. méd.-soc. **10**, 344—371 (1929).
 ALTSTAEDT: Die Bekämpfung der Tuberkulose durch Tuberkulosefürsorgestellen. Tuberkulose **10**, 71—73 (1930).
 AMSLER, R. et B. FEVRIER: La diminution de la mortalité tuberculeuse par l'action prophylactique des dispensaires. Rev. Phtisiol. méd.-soc. **10**, 332—342 (1929).
 ANDVORD, KR. F. (1): Ce que nous pouvons apprendre en étudiant la tuberculose par générations. Acta tbc. scand. (Københ.) **5**, 137—141 (1930).
 — (2): Der Verlauf der Tuberkulose durch Generationen. Beitr. Klin. Tbk. **75**, 552—563 (1930).
 V. ANGERER, K.: Über Gesetzmäßigkeiten bei Sterbeziffern. Arch. f. Hyg. **107**, H. 2 (1931).

- ARITZIA, A.: Tuberkulose bei einem mit BCG geimpften Säugling. Dtsch. med. Wschr. **1931 I**, 229—230.
- ASCHENHEIM (1): Beitrag zur Frage der intra- und extrafamiliären Infektion. Z. Gesdh.-fürs. u. Schulgesdh.pfl. **1**, 13 (1930).
- (2): Zur Statistik der Tuberkulose. Zbl. Tbk.forsch. **24**, 89.
- ASCHER, L. (1): Reichsarbeitsblatt **1931 II**, 569.
- (2): Zur Endemieologie der Frankfurter Tuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1932**, Nr 24.
- AUGSTEIN, E.: Die Tuberkulose der Asozialen. Beitr. Klin. Tbk. **75**, 237—253 (1930).
- AUGUSTINE, A. E.: The transfer of tuberculosis by dust and other agents. J. prevent. Med. **3**, 121—138 (1929).
- BACHMANN, E.: The campaign against tuberculosis in Switzerland. J. State Med. **37**, 648—653 (1929).
- BAER, G. (1): Zum Ausbau der Tuberkulosefürsorge auf Grund der Reihendurchleuchtungen an der Universität München. Z. Tbk. **58**, 227—235 (1930).
- (2): Streiflichter auf die Tuberkulosebekämpfung. Das Prinzip des Gegensätzlichen. Prakt. Tbk.bl. **1931**, H. 5, 71—75.
- BALDWIN, E. R.: A review of the progress of the control of tuberculosis and advances in its pathology and bacteriology N. Y., State J. Med. **31**, 195—197 (1931).
- BALLIN, G.: Zusammenarbeit von geschlossener und offener Fürsorge auf dem Gebiet der Tuberkulose. Z. Tbk. **59**, 30—36 (1930).
- BANDEL, RUD.: Alkohol und Tuberkulosesterblichkeit. Z. Tbk. **55**, 238—245 (1929).
- BANISTER, H.: A psychological view of the tuberculosis problem. Brit. J. Tbc. **25**, 62—69 (1931).
- BANU, G.: La tuberculose chez les écoliers. Bull. internat. Protect. Enfance **1931**, Nr 99, 5—41.
- BASYR, F.: Über die tuberkulöse Infektion der Kinder in einigen Dörfern der Baschkiren-Republik. Vopr. Tbk. (russ.) **7**, 1195—1198 (1929).
- BEEH, PAUL: Beitrag zur Frage der offenen Lungentuberkulose der Kinder und Jugendlichen. Z. Tbk. **64**, 332—339 (1932).
- BEER, G.: Der gegenwärtige Stand der Tuberkulosebekämpfung in Merseburg. Zugleich ein Beitrag zur Tuberkulosebekämpfung in der Mittelstadt. Tbk.fürs.bl. (Berl.) **18**, 1—4 (1931).
- BENNINGHOF, FR.: Die Auswahl der anstaltsbehandlungsbedürftigen tuberkulösen Erwachsenen. Prakt. Tbk.bl. **1929**, 117—121.
- BERGER, E.: Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose. Erg. Hyg. **12**, 12—131 (1931).
- BERGHAUS, W. (1): Die Kindertuberkulose und CALMETTESCHE Schutzimpfung im Lichte der Badischen Statistik. Z. Tbk. **59**, 230—249 (1931).
- (2): Die Tuberkuloseschutzimpfung von CALMETTE. Dtsch. med. Wschr. **1930 II**, 1771 bis 1772.
- (3): Schlußwort hierzu. Dtsch. med. Wschr. **1931 I**, 95—96.
- (4): Säuglingssterblichkeit-CALMETTE-Statistik. Z. Tbk. **63**, 207—219 (1932).
- (5): Die Tuberkulosefürsorge nach den Reichsrichtlinien über Gesundheitsfürsorge in der versicherten Bevölkerung unter besonderer Berücksichtigung der badischen Verhältnisse. Z. Gesdh.verw. u. Gesdh.fürs. **3**, 97—104 (1932).
- BERGMAN, P.: Die Anzeigepflicht der Tuberkulose. Sv. Läkartidn. **1929 II**.
- BERGMANN, E.: Aktuelle Probleme der Tuberkulosebekämpfung. Sv. Läkartidn. **1929 I**, 121—126.
- BERNARD, L. u. J. BIRAUD: Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit in Frankreich. Z. Tbk. **57**, 23—32 (1930).
- BESCHORNER: Die Aufklärung mittels des Tuberkulinfilms in den Dresdener Schulen. Tbk.fürs.bl. **6**, Nr 6.
- BEUSCH, H.: Die Erfassung der Tuberkulösen durch die Fürsorgestellten. Z. Tbk. **54**, 619 bis 633 (1929).
- BEZANÇON, F.: L'orientation nouvelle de la lutte antituberculeuse créée par la généralisation des méthodes de collapstherapie. Bull. Acad. Méd. Paris, III. s. **103**, 489—502 (1930).
- BIELING u. SCHWARTZ: Über Immunitätsphänomene bei experimenteller Tuberkulose. Verh. Tagg dtsch. path. Ges., 3.—5. April **1930**.

- BLUMENBERG, W. (1): Tuberkulose und Ernährung. Physiologische Tatsachen und experimentelle Untersuchungen. *Z. Tbk.* **59**, 305—321 (1931).
- (2): Die Tuberkulose des Menschen in den verschiedenen Lebensaltern auf Grund anatomischer Untersuchungen. *Beitr. Klin. Tbk.* **62**, **63** (1926).
- (3): Über die Lokalisationsgesetze bei der Tuberkulose. *Zbl. Tbk.forsch.* **26** (1926).
- BLÜMEL, K. H. (1): *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, 1878—1879, 1916—1918, 1959—1961.
- (2): CALMETTES Impfung und die Tuberkulosesterbezahlen im offentuberkulösen Lebenskreis. *Münch. med. Wschr.* **1930 II**, 1978—1979.
- (3): Zur Frage der BCG-Impfung und des Tuberkuloseunterrichts auf der internationalen Tuberkulosekonferenz in Oslo. *Tuberkulose* **11**, 7—9 (1931).
- BONACORSI-BOTTIGLIERI, L.: La tubercolosi coniugal. *Ann. Clin. med. e Med. sper.* **19**, 64—68 (1929).
- BORSCHTSCHESKY, M. L.: Zur Frage über die Tuberkulose der Tabakarbeiter. *Z. Tbk.* **56**, 46—49 (1930).
- BORSHEVSKIJ, M.: Über den Zusammenhang zwischen Tuberkulose und Tabakindustrie. *Vopr. Tbk. (russ.)* **7**, 1593—1600.
- BOTTERI, G.: La lotta contra la tubercolosi. Principi, metodi e mezzi. *Ateneo parm.*, II. s. **3**, 191—215 (1931).
- BOURRIAU: La vaccination antituberculeuse par le BCG à La ROCHELLE. *Rev. Phtisiol. méd.-soc.* **11**, 512—517 (1930).
- BOWDITCH: *Med. communications of the MASSACHUSETTS med. society*, 1862. VI, P. II.
- BOWEN, E. G.: The incidence of phthisis in relation to racial types and social environment in Wales. *Brit. J. Tbc.* **23**, 132—137 (1929).
- BRAEUNING, H. (1): Das rechtzeitige Auffinden der Tuberkulösen. *Z. Gesdh.verw. u. Gesd.fürs.* **1**, 653—657 (1930).
- (2): Sind wir auf Grund unserer heutigen Kenntnisse von Superinfektion und Immunität Gesunder und Kranker bei Tuberkulose verpflichtet, in den Krankenanstalten die offenen Tuberkulösen von den geschlossenen zu trennen? *Z. Tbk.* **56**, 267—275 (1930).
- (3): Verlauf und Prognose derjenigen Lungentuberkulösen, welche wir auffinden, wenn wir Menschen, die sich für gesund halten, mit Röntgenstrahlen untersuchen — gleichzeitig ein Beitrag zur Klinik der Tuberculosis incipiens und inapperepta. *Z. Tbk.* **60**, 273—301 (1931).
- (4): Über die Letalität, Morbidität und Infektionsdauer der offenen Lungentuberkulose. *Z. Tbk.* **59**, 109—111 (1930).
- (5): Die Bekämpfung der Tuberkulose durch Tuberkulosefürsorgestellen. Bemerkungen zu dem Aufsatz von Herrn Dr. FLATZEK. *Tuberkulose* **10**, 58—61 (1930).
- (6): Die Organisation der Tuberkulosebekämpfung in Stettin. *Soz. Prax.* **1929 I**, 57—62.
- (7): Das rechtzeitige Auffinden der Lungentuberkulose und die Tuberculosis inapperepta. *Klin. Wschr.* **1932**, 401—405.
- u. M. NEUMANN: Das Schicksal der Kinder, die mit einem offentuberkulösen Verwandten die Wohnung teilen und seine Beeinflussung durch den Arzt. *Z. Tbk.* **53**, 385—427 (1929).
- u. F. LORENZ: Die Tuberkulose und ihre Bekämpfung durch die Schule, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer.
- BRAEUNING-REDEKER: Die hämatogene Lungentuberkulose des Erwachsenen. *Z. Tbk.* **1931**, Nr 38, Beih.
- BRENNAN, T. J.: The tuberculous filipino. *Monthly Bull. Philippine Health Serv.* **10**, 114—116 (1930).
- BRIAUD, Y.: La mortalité tuberculeuse et son évolution, Aperçu géographique et épidémiologique. *Rev. belge Tbc.* **21**, 57—71 (1930).
- BRIEGER, E. (1): Bedeutung, Organisation und Anlage von Auslesestationen. *Z. Krk. hauswes.* **1930**, H. 10, 264—265.
- (2): Zum Versuch einer Werkstättsensiedlung für Tuberkulose in Breslau-Herrnprotsch. *Tbk.fürs.bl. (Berl.)* **17**, 45—49 (1930).
- BRÖCKER, A. v.: Die soziale Krankenhausfürsorge im Krankenhaus Rohrbach bei Heidelberg. *Klin. Wschr.* **1**, Nr 34.

- BRONKHORST W.: Die Arbeitskur in einer Volkshelstätte für Lungentuberkulose. Z. Tbk. **56**, 208—218 (1930).
- BRUNN, v.: Die Waldschule als Hilfsmittel bei der Tuberkulosebekämpfung. Dtsch. Invalid. vers. **1930**, Nr 10; Tbk.fürs.bl. (Berl.) **17**, 107 (1930).
- BÜRGER, J.: Experimentelle Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose. Z. Tbk. **60**, 104—108 (1931).
- BURKARD, O.: Über die Tuberkulosebekämpfung in Italien. Münch. med. Wschr. **1929 II**, 1597—1698.
- BÜSING (1): Zur Tuberkulosefrage im Schulunterricht. Dtsch. Z. öff. Gesdh.pfl. **5**, 61—64 (1929).
- (2): Ergebnisse systematischer Reihendurchleuchtungen männlicher Berufsschüler. Z. Gesdh.verw. u. Gesdh.fürs. **1930**, 657—663.
- u. WEISE: Untersuchungen an Kieler Knabenschulen auf Tuberkulose. Z. Schulgesdh. pfl. u. soz. Hyg. **44**, 321—328 (1931).
- BUSS: Zur Frage der Tuberkulosegesetzgebung. II. Stellungnahme zu den Abänderungsvorschlägen für das preußische Tuberkulosegesetz. Tbk.fürs.bl. (Berl.) **16**, 39—41 (1929).
- BUTHAMANN: Tenth report of the medical officier of the privy council for 1867, p. 57—111.
- CAGETTI, D.: La tubercolosi polmonare malattia professionale. Giorn. med. Osp. civ. Venezia **4**, 51—59 (1930).
- CALI, G.: Die Lungentuberkulose des Alters zwischen 40—60 Jahren. Orv. Hetil. (ung.) **1930 II**, 1060—1063.
- CALMETTE, A. (1): Antwort hierzu. Dtsch. med. Wschr. **1930 II**, 1857—1858.
- (2): Epiologue de la catastrophe de Lübeck. Presse méd. **1931 I**, 17—18.
- (3): Antwort an Prof. Dr. WILHELM BERGHAUS. Z. Tbk. **59**, 249—252 (1931).
- (4): Die BCG-Schutzimpfung und die allgemeine Säuglingssterblichkeit. Antwort an Prof. BERGHAUS in Karlsruhe. Dtsch. med. Wschr. **1931 I**, 93—95.
- (5): Peut-on craindre que le vaccin BCG. se transforme dans l'organisme en bacille tuberculeux virulent? Bull. Acad. Méd. Paris, III. s. **105**, 301—314 (1931).
- CAMPANI, A.: Sulla distribuzione e sullo sviluppo dei dispensari minori e l'azione antituberculare periferica. Riv. med. soz. Tbc. **7**, 100—104 (1930).
- CAMPENHOUT, EM. VAN: La tuberculose humaine au Congo Belge. Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ. **23**, 241—244 (1931).
- CARPI, U.: Die Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit in den Kulturzentren, Bd. 10, S. 120 bis 122. 1930.
- CHADWICK, H. D. u. D. ZACKS: The incidence of tuberculous infection in school children. Tubercle **12**, 111—118 (1930).
- CHAUSSINAND, R.: (1) La vaccination contre la tuberculose par le BCG. Rev. franç. Pédiatr. **6**, 355—420, 496—591 (1930).
- (2): La vaccination contre la tuberculose par le BCG. Expérimentation et pratique, p. 195. Paris: G. Doin & Cie 1931.
- CORBETT, L.: The decline of tuberculosis and the increase in its mortality during the war. J. of Hyg. **30**, 79—103 (1930).
- COERPER: Das Jugendlichenalter. Praktische Gesundheitsfürsorge, herausgeg. von P. SELTER. Stuttgart: Ferdinand Enke 1929.
- COLEMAN, B.: The tuberculosis league, the sanatorium and industry. J. ind. Hyg. **11**, 217—227 (1929).
- COLOMBAN, P.: Conseils aux tuberculeux et à leur entourage. Paris: Masson & Cie. 1931.
- COX, G. L. (1): The fate of young children in tuberculous households. A reply to dr. Midgley Turner's criticism. Tubercle **11**, 447—449 (1930).
- (2): The fate of young children in tuberculous households. Tubercle **10**, 497—525 (1920).
- CRÄMER: Wie eine zeitgemäße Fürsorgestelle eines Landkreises aussieht. Tbk.fürs.bl. (Berl.) **16**, 65—68 (1929).
- CUMMINS, S. L.: (1): The prevention of tuberculosis. J. State Med. **39**, 83—88 (1931).
- (2): Some of the clinical and pathological factors underlying mortality-rates in tuberculosis. Proc. roy. Soc. Med. **23**, 1095—1102 (1930).

- CURSCHMANN, W.: Wie ist die Beurteilung der Erfolge bei der Behandlung der Lungentuberkulose? Beitr. Klin. Tbk. **74**, 321—344 (1930).
- Décret du gouvernement français relatif à l'application de la loi accordant des congés prolongés aux fonctionnaires de l'état atteints de tuberculose. Rev. belge Tbc. **21**, 123—126 (1930).
- DEIST: Trennung der offenen und geschlossenen Tuberkulosen in den Heilstätten. Beitr. Klin. Tbk. **78**, 386—412 (1931).
- DELANOE, E.: L'infection tuberculeuse chez les indigènes de Mazagan. Arch. Inst. Pasteur Algérie **8** (1930).
- DENKER, H. (1): Haben wir zuviel Heilstätten gebaut? Prakt. Tbk.bl. **1931**, H. 10, 164 bis 167.
- (2): Einige Tuberkulosezahlen. Tbk.fürs.bl. (Berl.) **18**, 22—24 (1931).
- (3): Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Tuberkulosefürsorgestellen. Prakt. Tbk.bl. **1930**, H. 9, 131—134, 147—148.
- (4): Brauchen wir mehr Tuberkuloseanstalten? Klin. Wschr. **1929 II**, 1462—1465.
- (5): Die Heilfürsorge für tuberkulöse Erwachsene. Fortschr. Gesdh.fürs. **4**, 184—188 (1930).
- DERSCHEID, G. EDG., OLBRECHTS et E. RENAULD-CAPART: La tuberculose et l'examen medical avant le mariage. Rev. belge Tbc. **21**, 105—107 (1930).
- DICKEY, L. B. u. R. P. SEITZ: The incidence of tuberculous infection in children as based on 3,500 intracutaneous tuberculin test. Amer. Rev. Tbc. **23**, 13—22 (1931).
- DIEHL, K. (1): Die Bedeutung der Vererbung der Tuberkulose. Erg. Tbk.forsch. **3** (1931).
- (2): Schwangerschaft und Tuberkulose. Jber. Tbk.forsch. **6**.
- u. K. v. VERSCHUER: Beitr. Klin. Tbk. **76**, 257—413 (1931).
- DOBSZAY, L. u. G. PETRANYI: Die tuberkulöse Infiziertheit der Schulkinder in der Stadt Pécs. Orv. Hetil. (ung.) **1930 II**, 1253—1256.
- DORN, E.: Die Nachfürsorge der Tuberkulösen. Tuberkulose **10**, 139—141 (1930).
- DORNEDDEN, H.: Der Einfluß der Seuchen auf die deutsche Bevölkerungsentwicklung. Arch. soz. Hyg. **5**, H. 3 (1930).
- DOYER, T.: Proeve van een onderzoek omtrent het familiair en hereditair voorkomen van tuberkulose volgens de wetenschappelijk genealogische methode, 1920.
- DOUGALL, J. B. MC (1): A résumé of five years work at a village settlement for tuberculous ex-service men. Tubercle **11**, 289—298 (1930).
- (2): The economics of village settlements for the tuberculous. Tubercle **11**, 337—344 (1930).
- DOW, D. J. u. W. E. LLOYD: The incidence of tuberculous infection and its relation to contagion in children under 15. An analysis of 1,220 children from the Brompton hospital research department. Brit. med. J. **1931**, Nr 3682, 183—186.
- DROLET, G. J.: Epidemiology of tuberculosis in New-York city, recent changes in the death rate at various age particularly among women and children. J. prevent. Med. **4**, 115—138 (1930).
- EISENSCHMIL, W. u. R. LUKESCH: Die Tätigkeit der Tuberkulosefürsorgestellen in Österreich im Jahre 1928. Mitt. Volksgesdh.amt. Wien (Sonderbeil.) **1930**, Nr 4, 1—31.
- ELIASBERG, H.: Jb. Kinderheilk. **89**, 44 (1919).
- Employment of the tuberculous. Bull. Union internat. Tbc. **8**, 234—258 (1931).
- ENGEL u. PIRQUET: Handbuch der Kindertuberkulose, 1930.
- EYKEL, R. N. M.: Acht Jahre Tuberkulosebekämpfung in Holland. Z. Tbk. **55**, 389—392 (1930).
- FABER, K.: Der Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit in Dänemark. Zur Beleuchtung der Frage über exogene Infektion im reifen Alter. Beitr. Klin. Tbk. **73**, 373—383 (1930).
- FAGOT, V.: Rappports entre la tuberculose humaine et les tuberculoses animales. Rev. belge Tbc. **21**, 49—54 (1930).
- FANIEL, H.: La tuberculose chez les écoliers. La tuberculose des écoliers du point de vue «prophylaxie sociale». Bull. internat. Protect. Enfance **1930**, No 97, 1521—1530.
- FASSBENDER: Wie wird der Gedanke der Fürsorge am besten an die praktischen Ärzte herangetragen? Z. Tbk.fürs.bl. (Berl.) **17**, 75—77 (1930).

- FEINSMIDT, I. L.: Die Tuberkulosemortalität in der UdSSR in den Nachkriegsjahren und ihre Ursachen. *Z. Tbk.* **57**, 32—39 (1930).
- FENGER, E. P. M. MATTILL and E. PHELAN: Tuberculous infection in school children. *Amer. Rev. Tbc.* **21**, 183—194 (1930).
- FENNARI, R.: Einiges über die Tuberkulosefürsorge in Italien. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 1011—1012.
- FEULENDORF, ST.: Über Säuglingstuberkulose. (Bericht über die in den Jahren 1926—1930 im Kaiser-Franz-Josefs-Spital aufgenommenen Säuglingstuberkulösen. *Wien. klin. Wschr.* **1930 II**, 1311—1315, 1343—1347, 1369—1372.
- FLATZECK, A. (1): Verbrennbare Auswurf Dosen. *Tbk.fürs.bl. (Berl.)* **17**, 87—88 (1930).
 — (2): Die Bekämpfung der Tuberkulose durch Tuberkulosefürsorgestellen. Schlußwort, zugleich ein Beitrag zur Frage nach den Ursachen des Rückganges der Tuberkulose. Die Stettiner Tuberkulose-Mortalitätskurve. *Tuberkulose* **10**, 151—154, 167—171, 204—207 (1930).
 — (3): Die Bekämpfung der Tuberkulose durch Tuberkulosefürsorgestellen. *Tuberkulose* **10**, 35—39, 50—58 (1930).
- FLATZEK-HOFBAUER (1): Kommen und Gehen der Tuberkulose. Eine epidemiologische Studie, S. 102. Leipzig: Curt Kabitzsch 1931.
 — — (2): Die Tuberkulosehäufigkeit und -sterblichkeit in der oberfränkischen Porzellanstadt Selb. Ein Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Porzellansilicose und Tuberkulose. *Tuberkulose* **11**, 106—109 (1931).
- FORESTIER, G.: Les assurances sociales en France et la tuberculose. *Rev. Phtisio. méd.-soc.* **10**, 233—254 (1929).
- FORSTROM, A.: Pirquetuntersuchungen von Schiffsjungen. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **92**, 148—152 u. deutsche Zusammenfassung 1931. S. 152.
- FOX, H.: *Tbk.fürs.bl. (Berl.)* **1931** Nr 9.
- FRAENKEL, A. (1): Leitgedanken für den Umbau der Tuberkulosebekämpfung. Vortrag 1927 im Tuberkulosekrankenhaus Heidelberg. Sonderabdruck.
 — (2): Über Aufgaben der Tuberkulosebekämpfung nach dem Kriege. *Tbk.fürs.bl. (Berl.)* **4**, Nr 12.
 — (3): Das Tuberkulosekrankenhaus und das Mittelstandssanatorium Speyerers-Hof in Heidelberg. *Soz. Hyg. Mitt.* **12**, H. 3/4 (1928).
 — (4): Allgemeine ärztliche und soziale Gesichtspunkte der Röntgenologie auf dem Gebiete der Tuberkulose. *Röntgenpraxis* **1**, 319—324 (1929).
- FRANKENBURGER, A.: Die Aufgaben und Mittel der Tuberkulosebekämpfung und die Mitarbeit der praktischen Ärzte an diesen Aufgaben. *Tuberkulose* **10**, 277—280 (1930).
- FRANZ, E. (1): Über Säuglingsmortalität im tuberkulösen Milieu. *Beitr. Klin. Tbk.* **74**, 394—406 (1930).
- FRANZ u. MÜLLER: Ein Jahr Reihenröntgenuntersuchungen im Reichsheer. *Dtsch. med. Wschr.* **1932**, Nr 20.
- FREUDENBERG (1): Handbuch der sozialen Hygiene von GOTTSTEIN, SCHLOSSMANN und TELEKY, Bd. 6. Berlin: Julius Springer 1927.
 — (2): Zur Frage nach der Tuberkulosehäufigkeit bei den Bergleuten des Ruhrgebietes. *Soz. Prax.* **1930**, 76—78.
 — (3): Einkommen und Tuberkulose. *Dtsch. Ärztebl.* **1931**, Nr 5.
 — (4): Die Tuberkulosestatistik von Pesterzsébet. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 529—552.
- FRICKHINGER, K.: Arbeitstherapie und Nachfürsorge für Tuberkulöse. *Z. Med. beamte* **43**, 820—833 (1930).
- FRIEDBERGER, E.: Betrachtungen über die Mißerfolge der Calmette-Impfung mit BCG. in Lübeck. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 II**, 1300—1303.
- FRISCHBIER, G. u. W. KREMER: Welche Vorbedingungen müssen erfüllt sein, damit die Pneumothoraxtherapie sich sozial auswirken kann? *Z. Tbk.* **61**, 9—14 (1931).
- FUCHS-RÖLL: Tuberkulosensiedlung in Stuttgart. *Z. Krk.hauswes.* **25**, 500—501 (1929).
- FÜRTH, E.: Zur Frage der Lebensdauer bei aktiver Tuberkulose. *Beitr. klin. Tbk.* **76**, 573—587 (1931).
- GABBI, U.: Die Bekämpfung der Tuberkulose in Italien durch die faschistische Regierung. *Z. Bäderkde* **5**, 61—65 (1930).

- GABE, E.: Eheberatungsfragen bei weiblichen Heilstättenkranken. Beitr. Klin. Tbk. **74**, 100—108 (1930).
- GEISSLER (1): Die Wandlung der sozialen Komponente der Tuberkulosesterblichkeit. Z. Tbk. **57**, 143—153 (1930).
- (2): Das Phänomen des Verschwindens der Tuberkuloseübersterblichkeit der Arbeiterklasse. Klin. Wschr. **1932**, 602—604.
- (3): Einkommen und Tuberkulose. Dtsch. Ärztebl. **1931**, Nr 5.
- (4): Wie soll die Umgebung der Offentuberkulösen überwacht werden: terminmäßige Durchleuchtungen oder gesundheitliche Volkserziehung? Z. Tbk. **63**, 161—167 (1932).
- (5): Anfangerscheinungen der Lungentuberkulose und ihre Bedeutung für Fürsorge und Praxis. Prakt. Tbk.bl. **6**, H. 2, 25—27.
- (6): Badische Bestimmungen betr. die Versorgung von Lehrern mit ansteckungsfähiger Tuberkulose. Z. Schulgesdh.pfl. u. soz. Hyg. **39**, H. 1.
- (7): Die Klasse der offentuberkulösen Lehrerin. Ein Beitrag zur Epidemiologie der Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **58**, H. 4.
- GERLACH, F.: Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit BCG. nach CALMETTE-GUERIN. Ergebnisse der in Österreich in den Jahren 1925—1930 vorgenommenen Versuche im Laboratorium und in der Veterinärpraxis. Erg. Hyg. **11**, 775—886.
- GIOVANARDI, A.: La mortalità per tubercolosi in rapporto al sesso ed all'età. Riv. Pat. e Clin. Tbc. **5**, 547—573 (1931).
- GLOGAUER, O.: Tuberkulosesterblichkeit und Geburtenrückgang. Z. Tbk. **60**, 7—15 (1931).
- GLOYNE, S. R.: Die Ursachen für die Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit. Tuberkulose **10**, 127—129 (1930).
- GÖDDE, H.: Zur Erfassung und Bedeutung der Offentuberkulösen. Dtsch. med. Wschr. **1929 II**, 1181—1183.
- GOGLIA, G.: La tubercolosi senile. Fol. med. (Napoli) **15**, 1014—1029, 1102—1122 (1929).
- GOLDMANN, F.: Handbuch der sozialen Hygiene, Bd. 6, S. 96.
- GOTTSTEIN, A. (1): Beiträge zur Epidemiologie der Tuberkulose. Klin. Wschr. **1931 I**, 796—798.
- (2): Allgemeine Epidemiologie der Tuberkulose. (Die Tuberkulose und ihre Grenzgebiete in Einzeldarstellung, herausgeg. von L. BRAUER u. H. ULRICI, Bd. 9). Berlin: Julius Springer 1931.
- GÖTZL, A. (1): Heilstätten und Fürsorgefragen bei Tuberkulose. Wien. klin. Wschr. **1930 II**, 1183—1184.
- (2): Die Bekämpfung der Tuberkulose als Volkskrankheit. Volksgesdh. (Wien) **3**, 165 bis 169 (1929).
- (3): Welche Rolle spielt das Kind in der Tuberkulosebekämpfung? Wien. klin. Wschr. **1930 I**, 498—499.
- (4): Über Säuglingstuberkulose. Bemerkungen zu dem gleichnamigen Aufsätze von St. FEILENDORF in Nr 45 der Wien. klin. Wschr. Wien. klin. Wschr. **1930 II**, 1542 bis 1543.
- (5): Das Kind in der Tuberkulosefürsorge. Volksgesdh. (Wien) **3**, 195—204 (1929).
- GRÄFF u. KÜPFERLE: Die Bedeutung des Röntgenverfahrens für die Diagnose der Lungentuberkulose auf Grund vergleichender röntgenologisch-anatomischer Untersuchungsergebnisse. Beitr. Klin. Tbk. **44** (1920).
- GRASS, H.: Was lehrt uns die Altersverteilung der offenen Lungentuberkulose und ihrer Ausgänge in den Tod und Heilung. Beitr. Klin. Tbk. **74**, 128—142 (1930).
- GREENWOOD u. G. WOLFF: Einige mythologisch-statistische Studien zur Epidemiologie der Tuberkulose. Ein Beitrag zur Beurteilung tuberkulosefördernder und hemmender Momente. Z. Tbk. **52**, 97—140 (1928).
- GUINON, G.: Tuberculose et service militaire. Rev. Phtisiol. méd.-soc. **10**, 220—232 (1929).
- GUNDEL, M.: Über die Bedeutung der Familie für den Erfolg öffentlicher und privater Fürsorgebestrebungen. Münch. med. Wschr. **1928**, 1927.
- u. A. L. PEITMANN: Die Wichtigkeit der hygienischen Volksbelehrung für die Bekämpfung der Tuberkulose. Eine sozial-hygienische Studie. Münch. med. Wschr. **1932**, 1199—1203.
- HÄFNER, R.: Fürsorge für ledige Tuberkulöse. Tbk.fürs.bl. (Berl.) **18**, 9—10 (1931).
- HAMBURGER (1): Die Tuberkulose des Kindesalters. Leipzig u. Wien 1912.

- HAMBURGER (2): Beobachtungen über Tuberkuloseansteckungen und Tuberkuloseerkrankungen. *Münch. med. Wschr.* **1923**, Nr 2.
- HAMEL (1): La tuberculose et les poussières industrielles. Mesures protectrices contre l'action des poussières en Allemagne. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ.* **23**, 814 bis 818 (1931).
- (2): Die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit in den Kulturländern. *Beitr. Klin. Tbk.* **75**, 135—164 (1930).
- HAMMER: Tuberkulosefürsorge auf dem Lande. *Tbk.fürs.bl. (Berl.)* **16**, 101—104 (1929).
- HANAUER: Die Tuberkulosesterblichkeit in Frankfurt a. M. von 1851—1929. *Veröff. Med. verw.* **34**, 75—116 (1931).
- HARMS (1): Über die Möglichkeit der systematischen Feststellungen der Ausbreitung der Kindertuberkulose. *Z. Säuglsschutz* **14**, H. 12 (1922).
- (2): Die Selbstheilung der Tuberkulose. *Beitr. Klin. Tbk.* **31** (1919).
- HARMSSEN, H.: Fünf Jahre Tuberkulose-Heilverfahren für evangelische Mutterhaus-Schwestern und ihre Ergebnisse. *Z. Tbk.* **56**, 223—232 (1930).
- HARTMANN, W.: Die Auswirkung offener Tuberkulose in der Familie. *Beitr. Klin. Tbk.* **74**, 109—127 (1930).
- HASSLER, W. C.: After-care in tuberculosis. The health department's responsibility. *Hosp. soc. Serv.* **19**, 189—195 (1929).
- HAYEK, H. v.: (1): Das Tuberkuloseproblem. Berlin 1921.
- (2): Die neuen Wege der Tuberkulosebekämpfung. *Med. Klin.* **1930 I**, 842—843.
- (3): Frühfiltrat und Fürsorgearbeit. *Tuberkulose* **10**, 93—100 (1930).
- HAYGOOD, M. F.: The place of the physician in a tuberculosis control program. *South. med. J.* **22**, 723—726 (1929).
- HECHT, PAUL (1): *Zbl. Tbk.forsch.* **24**, 222 (1925).
- (2): *Z. ärztl. Fortbildg* **1926**, 10.
- (3): *Med. Korresp.bl. Württemberg* **1928**, Nr 20. *Ref. Z. Tbk.* **52**, 73 (1928).
- HEIBIG-HAHN, L.: Jugendlichenfürsorge — ein Problem der Tuberkulosebekämpfung. *Z. Schulgesdh.pfl. u. soz. Hyg.* **43**, 456—459 (1930).
- HEIMBECK, J.: The infection of tuberculosis. **34**, Suppl., 143—155 (1930).
- HENIUS, K.: Tuberkulose-Krankenhäuser. *Z. Tbk.* **53**, 240—241 (1929).
- HEROLD (1): *Beitr. Klin. Tbk.* **70**, 56 (1928).
- (2): *Z. Tbk.* **60**, 383 (1931).
- HERRMANN, R.: Die Bedeutung der Gasbrustbehandlung in gesundheitlicher, hygienischer und wirtschaftlicher Hinsicht, gemessen am Patientenkreise der Fürsorgestelle. *Tuberkulose* **10**, 100—104 (1931).
- HEYMANN, B. u. FREUDENBERG: Die Tuberkulosesterblichkeit der Bergarbeiter vor, in und nach dem Kriege. *Z. Hyg.* **101**, 245 (1923).
- HIRSCH, A.: *Handbuch der historisch-geographischen Pathologie*, 2. Aufl., Bd. 3. Stuttgart 1886.
- HODSON, V.: Pulmonary tuberculosis in the tropics. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond.* **23**, 9—38 (1929).
- HÖFFNER: Allgemeinfürsorge oder Spezialfürsorge. *Tbk.fürs.bl. (Berl.)* **16**, 81—82 (1929).
- HOLLMANN (1): Örtliche Liegehallen als Hilfsmittel ambulanter Tuberkulosebekämpfung. *Prakt. Tbk.bl.* **1929**, H. 8, 88—92.
- (2): *Klin. Wschr.* **1931**.
- HOLMDAHL, D. E.: Tuberkulose und Tuberkulosebekämpfung. *Nord. med. Tidskr.* **1931 I**, 401—407.
- HOLTEI, K.: Tuberkulose und Sozialversicherungsreform. *Wien. med. Wschr.* **1931 I**, 765 bis 769.
- HOTTINGER, A.: *Epidemiologisches über die Tuberkulose im Kindesalter*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1932.
- HÜBSCHMANN: Über tuberkulöse Herde. Miliartuberkulose und Tuberkuloseimmunität. *Münch. med. Wschr.* **1922**, Nr 48.
- u. ARNOLD: Beitrag zur pathologischen Anatomie der Miliartuberkulose. *Virchows Arch.* **249** (1923).
- HUPPERT, W. u. TH. GRUSCHKA: Über Unzulänglichkeiten in der Tuberkulosebekämpfung. *II. Mitt. Z. Tbk.* **56**, 275—282 (1930).

- ICKERT (1): Über die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit in Deutschland. *Z. Gesdh.verw.* **1**, 57—64 (1930).
- (2): Tuberkulöse Lehrer. *Z. Tbk.* **57**, 60—68 (1930).
- (3): Massen- und Einzelfürsorge in der Tuberkulosebekämpfung. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 1226—1228.
- (4): Arbeitsbeschaffung für erwerbsbeschränkte Tuberkulöse. *Tbk.fürs.bl. (Berl.)* **17**, 36—37 (1930).
- (5): Die Ansteckung mit Tuberkulose außerhalb des Haushaltes. *Erg. Tbk.forsch.* **2**, 127—148 (1931).
- (6): Sozialversicherung und Tuberkulosebekämpfung. *Soc. Med.* **1930**.
- (7): Gesundheitsfürsorge und Sozialversicherungen. *Z. Gesh.verw. u. Gesdh.fürs.* **2** (1931).
- ILLING, L.: Wohnungserhebungen bei Tuberkulösen. *Bl. Gesdh.fürs.* **6**, H. 6, 24—28 (1929).
- ISCHOC, G. (1): Die sozialpsychologische Bedeutung der Tuberkuloseverbreitung. *Z. Tbk.* **57**, 255—257 (1930).
- (2): Die Organisation der Tuberkulosebekämpfung in Frankreich. *Arch. soz. Hyg.* **6**, 244—248 (1931).
- JÄDERHOLM, K.: Ein Versuch mit Wohnsiedlung für Lungenkranke in Norrköping. *Sv. Nat.för. Tbk. Kvskr.* **25**, 9—11 (1930).
- JAHN: Fürsorge und Tuberkulose im Schulkindesalter. *Tuberkulose* **10**, 239—242 (1930).
- JESSEL, G.: The eximination of tuberculosis contacts. *Tubercle* **11**, 493—500 (1930).
- JOOST, G. R. N. F. VAN: Die Bekämpfung der Tuberkulose in Niederländisch-Indien. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **70**, 1228—1234 (1930).
- JÖTTEN, K. G. (1): Das Preußische Tuberkulosefürsorgegesetz und die Erfassung der Tuberkulösen. *Z. Tbk.* **49** (1928).
- (2): Infektionsschutz in den Tuberkulosefürsorgestellen. *Z. Tbk.* **54**, 604—618 (1929).
- JUNDELL, L.: Übersicht über die bisherigen Impfungen gegen Tuberkulose nach CALMETTE und die dabei gewonnenen Resultate. *Sv. Läkartidn.* **1930 II**, 1165—1181, 1206—1219, 1233—1247.
- KALBFLEISCH, H.: Beiträge zur Kritik der Lehre von der Tuberkuloseimmunität (nach Experimenten in Anlehnung an den KOCHSchen Grundversuch). *Zbl. Path.* **37** (1926).
- KALLWEIT, M.: Tuberkulose und Strafanstalten. *Z. Tbk.* **53**, 543—547 (1929).
- KANTOROWITZ, M.: Tuberkulosesterblichkeit in England und Wales. *Erg. soz. Hyg.* **2**, 180—224 (1930).
- KARSTEN: Der heutige Stand der Bekämpfung der Tuberkulose mit besonderer Berücksichtigung des Ausbaues des Tuberkulosestillungsverfahrens. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **39** (1931).
- KATTENDIDT, B. (1): Das zweite Semester Röntgenreihendurchleuchtung an der Universität München. *Z. Tbk.* **58**, 209—226 (1930).
- (2): Tuberkulosebekämpfung an den Deutschen Hochschulen. *Z. Tbk.* **60**, H. 4.
- KAYSER-PETERSEN (1): Die Tuberkulose im Entwurf eines Thüringischen Landeseseuchengesetzes. *Z. Tbk.* **53**, 481—490 (1929).
- (2): Die Neuordnung der gesetzlichen Tuberkulosebekämpfung in Thüringen. *Tbk.fürs.bl. (Berl.)* **17**, 95—97 (1930).
- (3): Ein Beitrag zur Auffindung der ansteckungsfähigen Tuberkulösen. *Z. Gesdh.verw. u. Gesdh.-fürs.* **1**, 124—128 (1930).
- (4): Die Aufgabe einer Tuberkulose-Fürsorgestelle im Rahmen der Universität. *Z. Tbk.* **59**, 157—169 (1930).
- (5): Ergebnisse von Umgebungs- und Reihen-Untersuchungen auf Tuberkulose, mit besonderer Berücksichtigung der erhobenen Röntgenbefunde. *Beitr. Klin. Tbk.* **78**, 140—169 (1931).
- (6): Die Bedrohung des 3. Lebensjahrzehntes durch die Tuberkulose. *Tbk.fürs.bl. (Berl.)* **18**, 63—64 (1931).
- (7): *Münch. med. Wschr.* **1925**, 1845—1847.
- (8): Die sozialhygienische Bedeutung der Alterstuberkulose. *Z. Tbk.* **65**, 1—10 (1932).
- KELLER, W. u. E. MORO: Die Tuberkulose und Skrofulose. *Handbuch der Kinderheilkunde von M. PFAUNDLER u. A. SCHLOSSMANN*, 4. Aufl., 2. Bd. Leipzig: F. C. W. Vogel 1930.

- KELLNER, F.: Wie oft erfolgt in der Ehe Tuberkulöser eine Übertragung der Krankheit auf den Ehegatten? *Prakt. Tbk.bl.* **1929**, H. 7, 107—108.
- KESSLER, K.: Tuberkulose und Schwangerschaft. *Zbl. Gynäk.* **1931**, 27—41.
- KIRCHNER, O.: Die CALMETTESche Schutzimpfung. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1289—1293.
- KISCH, E.: Soziale Momente bei der Behandlung der chirurgischen Tuberkulose. *Z. Schulgesundh.pfl. u. soz. Hyg.* **43**, 393—399 (1930).
- KISSKALT, K. (1): Die Sterblichkeit im 18. Jahrhundert. *Z. Hyg.* **93**, 438—511 (1921).
— (2): Untersuchungen über Konstitution und Krankheitsdisposition. 3. Hungersnöte und Seuchen. *Z. Hyg.* **78**, 524—540 (1914).
— (3): Allgemeine Epidemiologie. *Handbuch der Pathol. Mikroorganismen* von W. KOLLE, R. KRAUS u. P. UHLENHUTH, Bd. 3, 1, 3. Aufl. 1930.
- KLARE, K.: Volksaufklärung über Tuberkulose. *Prakt. Tbk.bl.* **1930**, H. 4, 56—58.
- KLEIN, A. et THORBUN: Un bureau de placement pour les tuberculeux. *Bull. Union. internat. Tbc.* **6**, 215—241 (1929).
- KLEIN, F.: Die Gefährdung der Schulkinder durch offentuberkulöse Junglehrer. *Z. Tbk.* **63**, 22—31 (1931).
- KLEINSCHMIDT, H. (1): Die grundsätzliche Bedeutung der extrafamiliären Tuberkulosebekämpfung im Kindesalter. *Gesdh.fürs. Kindesalt.* **4**, 103—112 (1929).
— (2): Die Tuberkuloseschutzimpfung vom Standpunkt des Pädiaters. *Z. ärztl. Fortbildg* **28**, 105—108 (1931).
— (3): Tuberkulose der Kinder. Leipzig 1927.
- KLEMPERER, F.: Die Vorkommnisse in Lübeck bei der BCG-Impfung. *Rev. españ. Tbc.* **1**, 333—336 (1930).
- KNAPP, P.: Tuberkulosegesetz und praktischer Arzt. *Schweiz. med. Wschr.* **1930 II**, 653 bis 655.
- KNOPF, S. A.: Tuberculosis, drug addiction and the negro within our grates. *Med. J. a. Rec.* **132**, 53—57 (1930).
- KOCH: *Z. Kinderheilk.* **5**, 355 (1930).
- KOELSCH: *Arch. soz. Hyg.* **6**, 293 (1911).
- KÖHLER, F. (1): Strafvollzug an tuberkulösen Strafgefangenen. *Soc. Prax.* **1930**, 550—552.
— (2): Die Sicherung der Tuberkulosediagnose für den Praktiker, 2. Aufl. Leipzig 1927.
- KRAUS, R. (1): Zur Frage der Unschädlichkeit der BCG-Vaccine. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 II**, 1855—1857.
— (2): Über die Unschädlichkeit der CALMETTESchen Lymphe. *Rev. Inst. bacter. Chile* **1**, No 4, 35—40 (1930).
- KRAUSE, P. u. R. GANTENBERG: Über den Wert der Allgemeinuntersuchung der neuimmatrikulierten Studierenden mit besonderer Berücksichtigung der Lungentuberkulose nach Erfahrungen an der Universität Münster. *Z. Tbk.* **65**, 133—139 (1932).
- KREUSER, F. (1): Die Ansteckung der Tuberkulose außerhalb der Wohnung; theoretische Grundlagen und Feststellungen in der Wohnung. *Beitr. Klin. Tbk.* **72**, 420—438.
— (2): Über die tuberkulöse Ansteckung und Erkrankung im Schulalter. *Z. Tbk.* **44**.
— u. DEUSTER: Die Frage der Zwangsabsonderung asozialer Tuberkulöser vom Standpunkt der Fürsorge und der Krankenbehandlung. *Z. Tbk.* **54**, 109—114 (1929).
- KRUCHEB, C.: Beitrag zur Frage des praktischen Wertes der Heilstättenkuren bei Lungentuberkulose. *Z. Tbk.* **53**, 504—511 (1929).
- KRUTZSCH, G.: Notwendigkeit und Grenzen des Zwanges in der Tuberkulosebekämpfung. *Z. Tbk.* **53**, 490—503 (1929).
- KÜHN: Die Bedeutung der Lübecker Tuberkulosesterbefälle für die Tuberkulosefürsorge der Kinder. *Prakt. Tbk.bl.* **1930**, H. 11, 170—173.
- LANDAU: Technik und Ergebnisse der Umgebungsuntersuchungen in der städtischen Fürsorge. *Z. Tbk.* **60**, 370—383 (1931).
— A.: Eine Tuberkuloseinfektion in einer Schule. *Münch. med. Wschr.* **1930 II**, 1663 bis 1665.
- LANDOUZY, L.: *Bull. Acad. Méd.* III. s. **69**, 46 (1913).
- LANGE, B. (1): Die Bedeutung der spezifischen Immunität für Entstehung und Verlauf der menschlichen Tuberkulose. *Med. Klin.* **1930 I**, 855—859.
— (2): Die CALMETTESche Schutzimpfung und die Säuglingserkrankungen in Lübeck. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 1289—1293.

- (3): Sind Kranke mit geschlossener Tuberkulose von Offentuberkulösen in den Heilstätten zu trennen? Beitr. Klin. Tbk. 78, 375—386, 398—412 (1931).
- (4): Die experimentellen Grundlagen der Schutzimpfung nach CALMETTE-GUÉRIN. Z. ärztl. Fortbildg 27, 363 (1930).
- (5): Untersuchungen zur Klärung der Ursachen der im Anschluß an die Calmette-impfung aufgetretenen Säuglingserkrankungen in Lübeck. Z. Tbk. 59, 1—18 (1930).
- LANGER, HANS: Nimmt die Kindertuberkulose zu? Dtsch. med. Wschr. 1932, Nr 17.
- LANGSTEIN, L.: Zur Tuberkuloseschutzimpfung. Dtsch. med. Wschr. 1930 I, 904—905.
- LANKES: Transversale Untersuchungsreihen in der Tuberkulosefürsorge. Z. Schulgesdh.pfl. u. soz. Hyg. 43, 548—550 (1930).
- La tuberculose des indigènes en Afrique occidentale française. Presse méd. 1929 II, 1175 bis 1178.
- LAVES, G. O., SANDELS u. G. WEBER: Zur Frage poliklinischer Untersuchung von Kindern aus der Umgebung Tuberkulöser. Mschr. Kinderheilk. 46, 519—532 (1930).
- LEE, W. W.: The influence of the world war on tuberculosis mortality in civilian populations. Amer. Rev. Tbc. 24, 326—339 (1931).
- LEICHTENSTERN: Korresp.-bl. ärztl. Ver. Rheinland 1888, Nr 31.
- LEIKVAM, J.: Die Beurteilung der PIRQUETSchen Tuberkulinreaktion. Norsk Mag. Laegevidensk. 92, 240—252 u. deutsche Zusammenfassung 1931, S. 252—253.
- LIGNIÈRES, J.: Sur le BCG et sur la possibilité de le voir reprendre de la virulence. Bull. Acad. Méd. Paris, III. s. 105, 76—84 (1931).
- LINDT, L.: Soll man die percutane Tuberkulinreaktion der cutanen vorziehen? Med. Klin. 1931 I, 615—616.
- LIPOVECKAJA, E.: Der Zustand der Kinder in Tuberkuloseherde. Vopr. Tbk. (russ.) 8, Nr 2, 87—91 und franz. Zusammenfassung 1930, S. 91.
- LOEWENSTEIN: Zur Frage der Tuberkuloseimmunität. Wien. klin. Wschr. 1931 I, 256—257.
- LOMMEL, F.: Der Tuberkuloseunterricht an den Deutschen Universitäten. Dtsch. med. Wschr. 1931 I, 593—594.
- LUNDIUS, J.: Contribution to the question of the danger from schoolcompanions suffering from pulmonary tuberculosis. Acta tbc. scand. (Københ.) 4, 275—288 (1929).
- LYDTIN, K.: Immunität und Schutzimpfung bei Tuberkulose. Klin. Wschr. 1930 II, 2281 bis 2285.
- MALISEVSKAJA, V.: Die Arten und die Entwicklung der Tuberkulose bei Kindern aus Familien mit offener Tuberkulose. Vopr. Tbk. (russ.) 8, Nr 2, 91—98 (1930).
- MALKANY, MOTI: On the pathogenicity of the bacillus CALMETTE-GUÉRIN. Tubercle 11, 433—445 (1930).
- MATTHEWS, H. J.: Tuberculisaton and tuberculosis in children under Urban conditions. With special reference to "contacts". Tubercle 12, 193—203 (1931).
- MELLY, J.: Die Tuberkulosemortalität der Stadt Budapest von 1874—1927. Orv. Hetil. (ung.) 1929 II, 1014—1017.
- MESSERSCHMIDT: Was weiß die Bevölkerung von der Tuberkulose? Tbk.fürs.bl. 7, Nr 5 (1920).
- MEYER, FR.: Unterbringung ansteckender Tuberkulöser. Tuberkulose 10, 9—11 (1930).
- MICHELSSON: Müssen offene und geschlossene Formen der Lungentuberkulose in den Heilstätten streng voneinander getrennt werden? Eine Umfrage. Tuberkulose 11, 117 bis 118 (1931).
- MILLORY: VII. annual report of the Registrar-General for Scotland.
- MIRANDA, F. de P.: The decrease of tuberculosis in Mexico. Amer. J. publ. Health 21, 37—42 (1931).
- MÖLLERS (1): Tuberkulose, I. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 5, Teil II. 1928.
- (2): Die Tuberkulosegesetzgebung im Deutschen Reich und ihr weiterer Ausbau. Arch. f. Hyg. 103, 84—94 (1930).
- (3): Die Tragödie der Tuberkulose-Schutzimpfung in Lübeck. Z. ärztl. Fortbildg 27, 388—389 (1930).
- (4): Der Rückgang der Tuberkulose seit der Entdeckung des Tuberkelbacillus und seine Ursachen. Med. Welt 1932, Nr 10.

- MONALDI, V.: Lo stato attuale degli studi sull'ereditarieta tubercolare *Fisiol. e Med.* **1**, 264—272 (1930).
- MORO u. VOLKMAR: Statistischer Bericht über 7000 Tuberkulinimpfungen. *Münch. med. Wschr.* **1918**, Nr 15.
- MUCH, H.: CALMETTES Pyrrhussieg. *Münch. med. Wschr.* **1930 II**, 2008—2012.
- MÜNTER, H. (1): Lungentuberkulose und Erbllichkeit. Eine erbbiologische Untersuchung. *Beitr. Klin. Tbk.* **76**, 257—344 (1931).
- (2): Lungentuberkulose und Erbllichkeit. *Med. Welt* **1931**, Nr 35/36.
- NAESSLUND, C.: Influence des dispensaires sur la mortalité tuberculeuse de l'enfance dans le nord de la Suède. *Bull. Union internat. Tbc.* **8**, 226—265 (1930).
- NANARELLI, G.: L'hérédité et la contagion dans la tuberculose. Traduction de Jeanne Stephani-Cherbuliez, p. 221. Paris: Pyot 1931.
- NEANDER, G.: The „Hälsan“ Institute in Norrbotten. *Acta tbc. scand. (Køpenh.)* **1928**.
- NEISSER, M.: Fragen der Seuchengesetzgebung. Um ein neues Reichstuberkulosegesetz. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, 2015—2017, 2061—2063.
- NEUFELD, F.: (1): Immunität bei Tuberkulose. *Z. Tbk.* **34** (1921).
- (2): Die Todesfälle in Lübeck und der augenblickliche Stand der CALMETTE-Frage. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 II**, 2056—2059.
- NEUMANN, M.: Weitere Erfahrungen mit Reihenuntersuchungen angeblich Gesunder mit Röntgenstrahlen. *Z. Tbk.* **60**, 257—273 (1931).
- NEUMANN, W.: Die Ursachen der Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit in den Kulturländern. *Tuberkulose* **10**, 134—136 (1930).
- NISSEN: Die soziale Bedeutung der thorakoplastischen Behandlung der Lungentuberkulose. *Z. Tbk.* **61**, 1—4 (1931).
- NOBÉCOURT, P. u. R. LIÈGE: Die Rolle der familiären Ansteckung in der Ätiologie oder Säuglingstuberkulose. *Rev. españ. Tbc.* **1**, 383—386 (1930).
- NOHLEN, A. u. M. SARVAN: Über die Nachfürsorge für das tuberkulöse Kind. *Z. Tbk.* **59**, 278—286 (1931).
- NONNENBRUCH: Richtlinien für die Tuberkulosebekämpfung in der Tschechoslowakei. *Beih. Med. Klin.* **25**, H. 8. Berlin u. Wien 1929.
- NÜSSEL, K.: Zur offenen Lungentuberkulose im Schulalter. *Beitr. Klin. Tbk.* **73**, 536—549. (1930).
- OERTEL (1): Die Sicherung des Kurerfolges tuberkulöser Heilstättenentlassener. *Z. Tbk.* **53**, 327—333 (1929).
- (2): Die Tuberkulose in Sommerfrische und Luftkurort. *Z. Schulgesdh. pfl. u. soz. Hyg.* **43**, 57—64 (1930).
- OLBRECHTS, E. (1): Contribution à l'étude de l'évolution de la mortalité tuberculeuse en Belgique. La mortalité comparés dans les localités rurales et les grandes agglomérations. *Rev. belge Tbc.* **20**, 24—45 (1929).
- OPIE, E. L.: The epidemiology of tuberculosis of negroes. *Bull. Union internat. Tbc.* **8**, 2212—2232 (1931).
- (2): The epidemiology of tuberculosis of negroes. *Tubercle* **12**, 207—214 (1931).
- OPPENHEIM, R. et CH. LE COZ: *Progrès méd.* **1921**, 5.
- ORSZAGH, O.: Die Tuberkulose in Indien. *Orv. Hetil. (ung.)* **1929 II**, 985—989.
- OSTENFELD, H. et N.: La tuberculose au Danemark, en Norvege et en Suède. *Geneve. Soc. des Nat.*, 1931, p. 170.
- OUREN, H.: Nachuntersuchungen der von Dr. ARNFINSEN im Jahre 1914 mit Pirquetproben geprüften Volksschulkinder von Nidaros. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **92**, 139—140 (1931).
- PAETSCH, B. (1): Die Trennung der offenen Tuberkulösen von den geschlossenen in den Heilstätten vom Standpunkt des Fürsorgearztes aus. *Z. Tbk.* **59**, 346—348 (1931).
- (2): Reichsgesundheitsrat und Lehrertuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 II**, 1787 bis 1788.
- (3): Die Leitsätze des Reichsgesundheitsrates zur Verhütung der Verbreitung der Tuberkulose durch Lehrpersonen. *Z. Gesdh. verw. u. Gesdh. fürs.* **1**, 438—439 (1930).
- (4): Die Trennung der Offentuberkulösen von den geschlossenen in den Heilstätten. *Volkswohlf.* **11**, 907—909 (1931).

- PAGEL (1): Die Krankheitslehre der Phthise in den Phasen ihrer geschichtlichen Entwicklung. Beitr. Klin. Tbk. **66**, 66—98 (1927).
 — (2): Immunitätsvorgänge. Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 50.
 — (3): Die anatomischen Grundlagen der Immunitätsvorgänge. Handbuch der Kinder-tuberkulose von ST. ENGEL u. CL. PIRQUET. Leipzig: Georg Thieme.
- PANKOW, O.: Lungentuberkulose und Schwangerschaftsunterbrechung. Verh. dtsch. Ges. Gynäk. **14**, 368 (1911).
- PANKOW-KÜFFERLE: Die Schwangerschaftsunterbrechung bei Lungen- und Kehlkopf-tuberkulosen. Leipzig: Georg Thieme 1911.
- PEISER, J. (1): Säuglinge und Kleinkinder in tuberkulöser Wohngemeinschaft. Jb. Kinderheilk. **127**, 201—211 (1930).
 — (2): Über Altersdisposition zu Tuberkulose in Kindheit und Jugend. Klin. Wschr. **1931**, 77—80.
- PELLER, S.: Krieg und Tuberkulose in: Die Tuberkulose. Handbuch der sozialen Hygiene von A. GOTSTEIN, A. SCHLOSSMANN u. L. TELEKY, Bd. 3. Berlin: Julius Springer 1926.
- PERETTI, E.: Welche Erfahrungen sind mit Umgebungs- und Reihenuntersuchungen gemacht? Z. Tbk. **62**, 166—190 (1931).
- PERRET-GENTIL, A.: Quelques observations sur la tuberculose dans le district de Lourenco. Rev. méd. Suisse rom. **51**, 25—34 (1931).
- PETROFF, S. A.: Gegen die Tuberkulose-Schutzimpfung. Beitr. Klin. Tbk. **77**, 167—181 (1931).
- PHEDRAN, P. M. Mc (1): Tuberculosis in childhood as a problem in preventive medicine. Cand. publ. Health. J. **21**, 475—490 (1930).
 — (2): Some aspects of prevention of tuberculosis in children. Brit. med. J. **1931**, Nr 3660, 342—346.
- PILLOD, et le B.: Prophylaxie de la tuberculose pulmonaire dans l'armée métropolitaine en temps de paix. Rev. Phtisiol. méd. soc. **12**, 70—130 (1931).
- POCKELS, W.: Gleichzeitige Dauerüberfallsinfektion bei zwei Geschwistern. Beitr. Klin. Tbk. **79**, 496—500 (1932).
- POIX, G. (1): Assurances sociales et dispensaires antituberculeux. Rev. Phtisiol. méd.-soc. **11**, 553—558 (1930).
 — J. FONTAINE: La tuberculose en Italie et la législation antituberculeuse italienne. Rev. Phtisiol.-méd.-soc. **11**, 105—118 (1930).
- POULSEN, V. K. A. JENSEN u. E. HUSTED: The demonstration of tubercle bacilli in small children with pulmonary tuberculosis. Amer. J. Dis. Childr. **37**, 900—908 (1929).
- PRAUSNITZ, C.: Epidemiologie der Tuberkulose. Med. Welt **1932**, Nr 10, 335—340.
- PRINZING, FRIEDRICH: Handbuch der medizinischen Statistik, 1. Aufl. Jena 1906. 2. Aufl. Jena 1930.
- QUADFLIEG: Zur Frage der Tuberkulosegesetzgebung. III. Stellungnahme zu den Abänderungsvorschlägen für das preußische Tuberkulosegesetz. Tbk.fürs.bl. (Berl.) **16**, 41—43 (1929).
- RADMANN, A.: Was weiß das Volk von der Schwindsucht? Inaug.-Diss. Kiel 1922.
- RADOSAVLJEVIC, A. u. J. NEDELJKOVIC: Über die Bedeutung der Unterbringung der Tuberkulösen bei uns. Srpski Arch. Legarst, **32**, 489—493 (1930).
- RANKE, K. E.: Z. Tbk. **34**, 272 (1921).
- Rapport épidémiologique mensuel de la section d'Hygiène du Secretariat de la Société des Nations, 1931, Nr 2 u. Nr 3.
- RATING, J.: Über Erfassung der Lungentuberkulose in der ärztlichen Allgemeinpraxis. Med. Klin. **1932**, Nr 39.
- RAUSCH: Persönliche Mitteilungen an den Verfasser und nach einem Vortrag im Sozialhygienischen Seminar der Universität Heidelberg, 1931 (Manuskript).
- RECKZEH: Lungentuberkulose des Arztes als gewerbliche Berufskrankheit. Med. Klin. **1929 II**, 1514—1515.
- REDEKER (1): Dispositions- oder Expositionsprophylaxe bei der Tuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1924**.
 — (2): Allgemeine Krankheitslehre der Kindertuberkulose. Würzburg. Abh. **1926**.
 — (3): Tuberkulosevererbung und Eugenik. Z. Tbk. **62** (1931).

- REDEKER (4): Statistik der ambulanten Tuberkuloseformen und Zustandbilder der Kinder. Z. Tbk. **42**, H. 1.
- u. WALTER: Entstehung und Entwicklung der Lungenschwindsucht des Erwachsenen. Leipzig: Curt Kabitsch 1929.
- REICHE: Med. Klin. **1925**; Münch. med. Wschr. **1911**, Nr 38; Beitr. Klin. Tbk. **54**, 398.
- RENNEBAUM, H.: Über Erfahrungen mit der Dauerisolierung offenzuberkulöser Kinder und Jugendlicher in Thüringen. Z. Tbk. **58**, 251—255 (1930).
- REPLOH, H.: Tuberkulosefürsorge und Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit (unter besonderer Berücksichtigung des Preußischen Tuberkulosegesetzes). Beitr. Klin. Tbk. **79**, 761—771 (1932).
- RIEDEL, H.: Erfahrungen mit den an sog. offener Tuberkulose leidenden Pflegekindern unserer Fürsorgestelle in den letzten 10 Jahren. Tbk.fürs.bl. (Berl.) **18**, 84—86 (1931).
- RODEWALD, B.: Gesundheitsbehörde und Umgebungsuntersuchungen. Z. Tbk. **60**, 388—397. (1931).
- ROEDER (1): Etatisierung der Wohnungsfürsorge für Tuberkulöse. Z. Tbk. **58**, 170—171 (1930).
- (2): Richtlinien für die Tuberkulosebekämpfung in den Städten. Z. Gesdh.verw. u. Gesdh.fürs. **1**, 151—155 (1930).
- ROESLE, E. (1): Die angebliche Lösung der Tuberkulosefrage in Pesterzsébet. Münch. med. Wschr. **1930 I**, 213—217.
- ROMBERG, E. VON: (1) Bericht über die Bekämpfung der Tuberkulose in Bayern und über die Tätigkeit des Landesverbandes zur Bekämpfung der Tuberkulose für das Jahr 1927. Bl. Gesdh.fürs. **6**, H. 2 (1928).
- (2) Über den Tuberkuloseunterricht für Mediziner. Z. Tbk. **57**, 295—297 (1930).
- (3) Die Bekämpfung der Tuberkulose als Volksseuche nach den jetzigen Anschauungen über ihre Entwicklung. Arch. soz. Hyg. **5**, 239—242 (1930).
- (4) Unterbrechung der Schwangerschaft bei Lungentuberkulose. Münch. med. Wschr. **1931**, 17.
- ROSENFELD, S.: (1) Die Tuberkulosestatistik. Document C. H. 284, S. d. N., Genf 1925, und Document C. H. 284 (1), Genf 1926.
- (2) Die gegenwärtige Tuberkulosesterblichkeit nach Altersklassen in Österreich. Z. Tbk. **58**, 164—169 (1930).
- ROUX, J.: Les dernières statistiques sur le B. C. G. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **28**, 433—436 (1930).
- SACORRAFOS, M.: L'hérédité de la tuberculose. Presse méd. **1929 II**, 1231—1233.
- SAMSON, J. W. u. H. HEINRICH: Röntgenreihenuntersuchungen Schulentlassener. Z. Tbk. **59**, 414—421 (1931).
- SANARELLI, G.: Le rôle de l'hérédité dans la tuberculose. Rev. Phtisiol. med.-soc. **11**, 441 bis 447 (1930).
- SANDILANDE, L.: The economics of tuberculosis settlements. Tubercle **12**, 49—54 (1930).
- SATKE, O.: Die konstitutionelle Disposition zur Tuberkulose. Z. Konstit.lehre **15**, 544—574 (1930).
- SCARZELLA, M.: Eredità tubercolare e BCG. Riv. Pat. e Clin. Tbc. **5**, 9—33 (1931).
- SCHEMITZ, R.: Stato economico e tubercolosi. Giorn. Tisiol. **7**, 51—60 (1929).
- SCHERMAN, R. (1): Die Tuberkulosesprechtage in Oberbayern. Bl. Gesdh.fürs. **9**, 13—25 (1931).
- (2): Untersuchungsergebnisse von Säuglingen und Kleinkindern im ersten und zweiten Lebensjahre aus offentuberkulösem Milieu. Z. Tbk. **63**, 171—179 (1932).
- SCHMIDT, H.: Neuere Gesichtspunkte für die Tuberkulosefürsorge. Übersichtsreferat. Arch. soz. Hyg. **6**, 47—54 (1931).
- SCHMIDT, P.: Zur Frage der Prophylaxe der Tuberkulose. „Röntgenkataster“ oder „Sputumkataster“. Dtsch. med. Wschr. **1930 II**, 1946—1947.
- SCHMITT-GRANDHOMME, E.: Ehe und Tuberkulose. Verh. dtsh. Tbk.-Ges. **1930**. Beitr. Klin. Tbk. **75**, 224—233 (1930).
- SCHOLZ, HARRY: Die Entwicklung der Tuberkulosefürsorge in Ostpreußen. Dtsch. med. Wschr. **1930 II**, 1516—1518.
- SCHUCHARDT, E.: Nachfürsorge und Berufsumleitung bei Tuberkulosekranken. Z. Krk.hauswes. **1931**, H. 16, 463—465.

- SCHÜTZ, F. u. A. RADMANN: Die Kenntnisse der Bevölkerung über die Tuberkulose nach Aufsätzen von Schulkindern. *Z. soz. Hyg.* **1922**.
- SCHWARTZ u. BIELING: Die Überempfindlichkeit bei einfach und doppelt mit Tuberkulose infizierten Tieren in ihrer anatomischen Auswirkung. *Verh. Tagg dtsh. path. Ges.*, 9.—11. April **1931**.
- Schweiz: Kreisschreiben des eidgenössischen Gesundheitsamtes an die kantonalen Sanitätsbehörden, betreffend die Durchführung des eidgenössischen Tuberkulosegesetzes vom 10. Juni 1930. *Reichsgesdh.bl.* **1930 II**, 652—653.
- SCHWERS, H.: Tuberculose et cancer, ont-ils la même importance sociale? *Rev. Phtisiol. méd.-soc.* **11**, 119—132 (1930).
- SCHWETAS: Ergebnisse unserer Reihendurchleuchtungen und eine kritische Betrachtung über den Wert einer solchen Untersuchung. *Tbk.fürs.bl. (Berl.)* **18**, 37—40 (1931).
- SCIPPERSJ, C.: Einige Bemerkungen im Anschluß an CALMETTE-GUÉRINSche Vaccine. *Nederl. Mschr. Geneesk.* **17**, 209—215 (1930).
- SCOTT, H. H.: Tuberculosis in man and lower animals. London "His Majesty's stat. off." **1930**.
- SEIFFERT, E.: Ergebnisse einer Umfrage über die Verhältnisse bei Kindern aus tuberkulöser Umwelt. *Z. Tbk.* **60**, 15—23 (1931).
- SELKE, R.: Sechs Lebensläufe als sozialhygienischer Beitrag zur Frage Alkoholismus und Tuberkulose. *Klin. Wschr.* **19**, 805—807 (1932).
- SELL, F.: Entwurf eines Reichsgesetzes zur Bekämpfung der Tuberkulose. *Tbk.fürs.bl. (Berl.)* **16**, 27—32 (1929).
- SELTNER: Die tuberkulöse Durchseuchung der städtischen Bevölkerung und ihre Bedeutung für die Tuberkulosebekämpfung. *Dtsch. med. Wschr.* **1921**, Nr 5.
- u. BLUMENBERG: Tuberkulose. Pathologie, Infektionswege und Infektionsquellen. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von W. KOLLE*, Bd. 5, S. 615—1402. **1928**.
- KNAUER u. GESCHKE: Zum Problem der Tuberkuloseschutzimpfung. *Münch. med. Wschr.* **1923**, Nr 51.
- SERGENT, E. et F. GOUIN: La tuberculose et la désertion des campagnes. *Rev. Phtisiol. méd.-soc.* **10**, 209—219 (1929).
- SHEPARD, W. P.: A review of factors involved in the decline of tuberculosis. *J. amer. med. Assoc.* **94**, 697—703 (1930).
- SIEVEKING, G. H.: Ein kleiner Schritt weiter auf dem Wege zur Eindämmung der Tuberkulosegefahr im Leben der Schule und Hochschule. *Z. Gesdh.verw. u. Gesdh.fürs.* **1**, 139—440 (1930).
- SILBERSCHMIDT, W.: Experimentelle Untersuchungen mit BCG. (Bacille Calmette Guérin). *Schweiz. med. Wschr.* **1930 II**, 1106—1109.
- SIMON-REDEKER: Praktisches Lehrbuch der Kindertuberkulose. 2. Aufl. Leipzig: Curt Kabitzsch **1930**.
- SÖDERSTRÖM, HJ.: Die Tuberkulose von Kindern tuberkulöser Eltern und die Tuberkulosesterblichkeit im Kindesalter. *Duodecim (Helsingfors)* **47**, 153—180 und deutsche Zusammenfassung, **1931**. S. 180—181.
- STEIGEL-KAZAL, D.: Über die Beziehungen der Tabakfabrikationsindustrie und der Tuberkulose. *Tuberculosis (Budapest)* **1**, 348—351 (1929).
- STEINMEYER, O.: Sozialhygienische Studie über die „Tuberkulose der Lehrer“. *Z. Gesdh.verw. u. Gesdh.fürs.* **1**, 433—438 (1930).
- STRANSKY, E.: Zur Frage der Infektionsquellen der Säuglingstuberkulose. *Beitr. Klin. Tbk.* **72**, 242—251 (1929).
- STRASSBURGER, J.: Die Bedeutung der Umgebungsuntersuchung für die fürsorgerische Erfassung der Frühformen der Erwachsenentuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 II**, 1234—1235.
- SUKENNIKOV, V.: Lebenbleiben und Sterben der Tuberkulosekranken. *Vrač. Delo (russ.)* **13**, 284—288 (1930).
- SUNDBÄRG, G.: Dödligheten af Lungtuberkulos i Sverige aren 1751—1830. *Statistik Tidsskrift* **1905**, H. 136, Nr 3, 163—197.
- TAYLOR, M. H.: A tuberculin reaction survey among hospitalized children in Iowa. *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 316—320 (1930).

- TELEKY, L. J.: Die Tuberkulose. Handbuch der Sozialen Hygiene von A. GOTTSSTEIN, A. SCHLOSSMANN und L. TELEKY, Bd. 3. Berlin: Julius Springer 1926.
- THOMPSON, W. J.: The tuberculosis campaign in Irland. *J. State Med.* **37**, 624—631 (1929).
- TILLI, P.: Epidemiologia tubercolare in un commune rurale. Importanze di una cartag segnalatrice dei focolai di tubercolosi. Policlinico, sez. prat., **1929 II**.
- TRINDAD, A.: Tuberculossos in the Philippines. *Hosp. soc. Serv.* **23**, 161—164 (1931).
- Tuberkulosefürsorge: REDEKER, F.: Die neueren klinischen Tuberkuloseanschauungen und ihre Auswirkungen auf die Technik der Tuberkulosefürsorge.
- TURNER, H. M. (1): A critical examination of the Lancashire report on the fate of young children in tuberculous households. *Tubercle* **12**, 145—147 (1930).
- (2): The sputum positive or fatal cases of pulmonary tuberculosis as the source of secondary cases tuberculosis. *Brit. J. Tbc.* **24**, 113—122 (1930).
- (3): The actual tuberculous morbidity and mortality among house contacts of sputum-positive cases in North-Worcestershire. *Tubercle* **12**, 145—155 (1931).
- UHLENHUTH: Zur Frage der Schutzimpfung gegen Tuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 II**, 1769—1771.
- UKIL, A. C. (1): Incidence and types of tuberculosis met with in Bengal. *Trans. far-east. Assoc. trop. Med. Hong-Kong* **2**, 394—408 (1929).
- (2): Epidémiologie de la tuberculose aux Indes. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **23**, 5—15 (1930).
- (3): A note on the epidemiology and pathology of tuberculosis in India. *Tubercle* **12**, 244—250 (1931).
- (4): The epidemiology and pathology of tuberculosis in India. *Indian J. med. Res.* **17**, 821—848 (1930).
- ULRICI, H.: Zusammenarbeit der offenen und der geschlossenen Fürsorge auf dem Gebiet der Tuberkulose. *Z. Tbk.* **59**, 23—30 (1930).
- VARRIER-JONES, B. C. (1): Village settlements for tuberculosis workers. *J. State Med.* **37**, 311—330 (1929).
- (2): The economies of after-care in tuberculosis. *Brit. J. Tbk.* **24**, 175—181 (1930).
- VAYDA, L.: Über die Tuberkulosemorbidity der Industriearbeiterschaft und über die Verordnungsung der obligatorischen Lungenuntersuchung. *Beitr. Klin. Tbk.* **75**, 564—574 (1930).
- VERSCHUER, O. v. (1): Zwillingsforschung und Tuberkulose. *Eugenik* **1**, 21 (1930).
- (2): Tuberkulosedisposition, Vererbung und Eugenik. *Z. Tbk.* **62** (1931).
- VIRCHOW: Phymatie, Tuberkulose und Granulie. *Virchows Arch.* **34** (1865).
- VOS, B. H.: Über die Ursachen der beobachteten Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit, Bd. 10, S. 136—138. 1930.
- WALDENBURG, L.: Die Tuberkulose, die Lungenschwindsucht und Skrofulose. Berlin 1869.
- WALLGREN, A. (1): Eine Schulentemie von Erythma nodosum. *Jb. Kinderheilk.* **117** (1927).
- (2): Le rôle de la vaccination antituberculeuse par le BCG. dans la lutte contre la tuberculose infantile. *Nourrisson* **19**, 53—56 (1931).
- (3): Vorbeugende Maßnahmen gegen Tuberkulose in den ersten Lebensjahren. *Acta paediatr. (Stockh.)* **13**, 4.
- WEIDMANN, G.: Arbeitsfürsorge für mindererwerbsfähige tuberkulöse Lungenkranke. *Schweiz. Z. Hyg.* **9**, 785—793 (1929).
- WEINBERG: Die Kinder der Tuberkulösen. Leipzig: S. Hirzel 1913.
- WEISSFEILER, J. (1): Die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit der Kinder. *Z. Tbk.* **59**, 148—151 (1930).
- (2): Neue Wege der Tuberkulosebekämpfung. *Tuberkulose* **10**, 280—284 (1930).
- (3): Neue Wege der Tuberkulosebekämpfung. I. Die Erfassung der Tuberkulösen. *Tuberkulose* **10**, 265—268 (1930).
- WELEMINSKY, FR.: Die Immunisierung gegen Tuberkulose mit CALMETTES BCG. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1317—1320.
- WIEWIROWSKI (1): Über die Erfassung der Tuberkulösen mittels Röntgenserienuntersuchungen. *Med. Klin.* **1929 II**, 1320—1321.
- u. RÖDECKER: Über den Röntgenkataster in der Tuberkulosebekämpfung. *Fortschr. Röntgenstr.* **43**, 679—702 (1931).
- WIMMENAU: Schule und Tuberkulose. *Schul- u. Fürs.arzt* **1919**, H. 5/6.

- WINTER, G.: Lungentuberkulose während des Gestationsprozesses. *Med. Klin.* **21**, 350 (1925).
- WISKOTT: *Z. Kinderheilk.* **42**, 286 (1926).
- WOLFF, G. (1): Über die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit in den Kulturstaaten. Der Versuch einer Analyse. *Z. Tbk.* **57**, 1—22 (1930).
- (2): Der Gang der Tuberkulosesterblichkeit und die Industrialisierung Europas. Eine statistisch-sozialhygienische Untersuchung. Leipzig: Joh. Ambros. Barth 1926.
- (3): Einkommen und Tuberkulose. *Dtsch. Ärztebl.* **1931**, Nr 5.
- WOLTER, F.: Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit in den Kulturländern. Ein Beitrag zur Epidemiologie der Tuberkulose. Leipzig: Curt Kabitzsch 1932.
- WOOD, W. B.: The examination of tuberculosis contacts. *Tubercle* **11**, 489—492 (1930).
- WORD, E.: Ehe, Schwangerschaft, Geburt und Tuberkulose. *Zbl. Tbk.forsch.* **20** (1923).
- WURM, H.: Über die Grenzen der Röntgenologie für die Beurteilung beginnender Lungentuberkulose vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus. *Verh. dtsch. Röntgenes.* **24** (1932).
- WÜRTZEN, C. H. (1): Tuberkuloseinfektion und Tuberkulosemorbidity unter Pflegerinnen — speziell Lehrpersonal — nach den Erfahrungen auf einer Tuberkulosenabteilung. *Hosp.tid. (dän.)* **1931 I**, 101—123.
- (2): Zur Frage der Superinfektionsgefahr in Tuberkuloseheilstätten. *Tuberkulose* **11**, 120—122 (1931).
- ZACKS, D.: Tuberculosis reporting and tuberculosis mortality. *New-England J. Med.* **200**, 1036—1037 (1929).
- ZADEK (1): Soziale Lage und Verlauf der Tuberkulose. *Arch. soz. Hyg.* **5**, 287—300 (1930).
- (2): Unterhaltsindex ansteckender Tuberkulöser. Zugleich ein Tätigkeitsbericht der Städtischen Tuberkulosefürsorgestellen Neukölln-Berlin in den Jahren 1927 bis 1928. *Z. Tbk.* **55**, 44—52 (1929).
- u. A. SONNENFELD: Der soziale Faktor bei der chirurgischen Behandlung der Lungentuberkulose. *Z. Tbk.* **61**, 4—9 (1931).
- ZARFEL, M.: Infektionswege bei der Säuglingstuberkulose. *Wien. klin. Wschr.* **1929 I**, 748—750.
- ZEITLIN, S.: Beitrag zur Frage der Gefährdung von Kindern durch tuberkulöses Pflegepersonal. *Gesdh.fürs. Kindesalt.* **6**, 402—418 (1931).
- ZURUKZOGLU, ST.: Das schweizerische Bundesgesetz betreffend Maßnahmen gegen die Tuberkulose. *Arch. soz. Hyg.* **1929**, 546—548.

II. Die „oligodynamische Metallwirkung“ in Theorie und Praxis.

Von

MAX NEISSER-Frankfurt a. M. und FRANZ EICHBAUM-Frankfurt a. M.

Inhalt.

	Seite
Einleitung. Der Begriff der „oligodynamischen Metallwirkung“	170
A. Die oligodynamisch wirksamen Metalle	171
B. Chemische und physikalische Nachweismethoden der gelösten Metalle (Kupfer und Silber)	177
C. Theorie des Lösungsprozesses der oligodynamische wirksamen Metalle	182
D. Die Beeinflussung der oligodynamischen Metallwirkung durch hemmende und fördernde Faktoren	186
E. Theorie des Wirkungsmechanismus der gelösten Metalle unter besonderer Berücksichtigung der oligodynamischen Metallwirkung auf Bakterien	198
F. Allgemeine biologische Wirkungen der oligodynamischen Metalle (unter Ausschluß der Bakterien)	204
G. Die praktische Anwendung der oligodynamischen Metallwirkung in der klinischen Medizin und der Hygiene	208
Anhang. Die Wertbestimmung oligodynamisch wirksamer Metalle und oligodynamischer Metallwässer	213
Literatur	215

Einleitung.

Der Begriff der „oligodynamischen Metallwirkung“.

Bestimmte gediegene Metalle besitzen die Fähigkeit, in wässrigem oder gallertigem Milieu die Lebensäußerungen niederer Organismen zu beeinflussen. Aber nicht nur organisiertes Eiweiß, wie das der Algen und Bakterien, sondern auch aus dem Tierkörper isolierte Eiweißkomplexe und eiweißähnliche Stoffe wie Toxine und Fermente unterliegen diesem Metalleinfluß. In ähnlicher Weise wird der Ablauf bestimmter chemischer Reaktionen in vitro verändert, wobei die betreffenden Metalle wohl nach Art von Katalysatoren als Sauerstoffüberträger fungieren. Dieselbe Wirkung wie die gediegenen Metalle entfalten stark verdünnte Lösungen der entsprechenden Metallsalze.

Mit diesen Sätzen sind die hauptsächlichlichen Erscheinungen gekennzeichnet, die dem Begriffe der sog. „*oligodynamischen Metallwirkung*“ zugrunde liegen.

Die Bezeichnung „oligodynamische Wirkung“ geht auf den Botaniker v. NÄGELI zurück, der zum ersten Male eine „eigenartige“ Beeinflussung von Algen durch gewisse gediegene Metalle und ihre stark verdünnten Salzlösungen beobachtete.

Der Begriff der oligodynamischen Wirkung hat mit den zahlreichen Untersuchungen neuerer Zeit eine gewisse Wandlung der Bedeutung erfahren, die von der NÄGELISCHEN Grundanschauung wesentlich abweicht. NÄGELI verband — worauf SÜPFLE mit Recht nachdrücklich hinweist — mit dem Begriffe „oligodynamisch“ im wesentlichen eine *morphologische* Vorstellung. Es kam ihm darauf an, zu zeigen, daß die Absterbeerscheinungen seiner Versuchspflanzen unter dem Einfluß der Metalle und niedrigster Metallsalzkonzentrationen ganz *anderer Art* sind, als die durch hohe Metallsalzkonzentrationen hervorgerufenen morphologischen Veränderungen.

Der Begriff „Oligodynamie“ hat sich heute von dem Erfolgsobjekt mehr auf das wirksame Agens verschoben und deckt sich seinem Inhalte nach völlig mit der eigentlichen sprachlichen Bedeutung des Wortes; d. h. unter oligodynamischer Metallwirkung ist die „*Wirkung allerkleinster Mengen*“ zu verstehen, wobei der Begriff „allerkleinster“ auch nur relativ, nämlich im Vergleich zur Wirksamkeitsdosis anderer, ähnlich wirkender Stoffe (Desinfizienten) zu fassen ist.

Wenn wir das Ergebnis der hier zu schildernden Oligodynamieforschung vorwegnehmen, so können wir den Begriff der oligodynamischen Metallwirkung weiter dahin präzisieren, daß „*die Wirkung der kleinsten Mengen*“ sich ausschließlich auf die Aktivität des *elektropositivgeladenen freien Metallions beschränkt*. Also: *Oligodynamie ist die Wirkung kleinster Mengen elektropositiv geladener Metallionen, zumal auf lebende Stoffe.*

Die folgende Darstellung will einen Überblick geben über die theoretischen und praktischen Ergebnisse der Oligodynamieforschung. Wir verzichten dabei auf eine ausführliche Darstellung der *älteren* Literatur, die bereits SÜPFLE in seinem ausgezeichneten Sammelreferat (1922) über dieses Thema erschöpfend behandelt hat. Eine Ergänzung dazu bietet die Monographie von SAXL (1924), der, allerdings von einem anderen Standpunkte aus, die vorliegende Literatur kritisch beleuchtet. Weitere ausführliche Angaben über das ältere Schrifttum finden sich in den Arbeiten von HORELLI, MITTELBACH, v. LINDEN, KUROKAWA, SÜPFLE und SCHNABEL.

A. Die oligodynamisch wirksamen Metalle.

Unter den zahlreichen Metallen, die auf ihre oligodynamische Wirksamkeit geprüft worden sind, existieren nur wenige, deren keimtötende Kraft in gediegenem Zustande allgemein anerkannt worden ist. Zu diesen gehören vor allen Dingen das Kupfer und von selteneren Metallen das Thallium und das Cadmium. Die übrigen Metalle (Ag, Hg, Au, Fe, Al, Mg usw.) sind bald stark, bald schwach oder schließlich völlig unwirksam befunden worden. Die Gründe dafür sind, abgesehen von den später ausführlich zu besprechenden spontanen „Inaktivierungserscheinungen“ der Metalle, vor allem in zwei *methodischen* Fehlerquellen gelegen:

1. Ist das Ausgangsmaterial, dessen sich die verschiedenen Autoren bei ihren Untersuchungen bedient haben, selbst wenn „chemisch reine“ Metalle verwendet worden sind, sehr verschieden gewesen. Der Reinheitsgrad der einzelnen Metallproben kann aber gerade auf unserem Gebiete, wo es sich um die

Wirkung allerkleinster Stoffmengen handelt, von ausschlaggebender Bedeutung sein. MYLIUS, der sich mit dem Reinheitsgrad der verschiedenen Metalle besonders eingehend befaßt hat, berechnet die Größe der zum Feinsilber beigegebenen Fremdstoffen auf 0,1—1%. In ausführlichen Tabellen ist auch für andere Silbersorten und die anderen Metalle die Größe der durchschnittlichen Verunreinigung verzeichnet.

Bei einem Teil der untersuchten Metalle handelt es sich also um *Metalllegierungen*, über deren oligodynamische Wirkungsweise bisher nur wenig bekannt ist. Aus den bis jetzt vorliegenden Untersuchungen geht soviel hervor, daß die Wirkung einer Metallegierung nicht lediglich den Summationseffekt ihrer Komponenten darzustellen braucht. Die einzelnen in der Metallmischung vorhandenen Stoffe können sich gegenseitig, je nach quantitativer und qualitativer Beschaffenheit der Legierung, in ihrer oligodynamischen Wirksamkeit beeinflussen. Unwirksame Metalle können anscheinend in entsprechenden Legierungen wirksam werden, während andererseits unter Umständen oligodynamisch aktive Metalle bei entsprechendem Mischungsverhältnis sich als unwirksam erweisen. So soll z. B. Silberamalgam nach LEIST völlig unwirksam sein, obwohl es aus zwei bekanntermaßen oligodynamisch stark aktiven Komponenten besteht. Silberkupferlegierungen sollen nach TÜRKHEIM durch Goldzusatz ihre oligodynamische Kraft einbüßen. Kupfer und Silber sollen, in bestimmten Mengenverhältnissen gemischt, besonders intensive bactericide Wirkung entfalten. Schließlich sei noch die von uns gemachte Beobachtung erwähnt, daß sich manche Metallegierungen schwieriger inaktivieren lassen (s. u.) als die „reinen“ Metalle. Diese experimentell festgestellten Tatsachen harren noch einer theoretischen Erklärung. Ohne auf Einzelheiten dieses Problems eingehen zu wollen, sei auf die Möglichkeit hingewiesen, daß bei gewissen Metallmischungen vielleicht „Lokalelemente“ eine Rolle spielen, in denen die Lösungstension des einen Metalles durch ein in der elektrischen Spannungsreihe weitentfernt stehendes zweites Metall wesentlich beeinflußt wird. Es bestehen hier *vielleicht* ähnliche Verhältnisse, wie sie von THIELE und WOLF bei leitender Verbindung zweier Metalle näher untersucht worden sind. Auch hier fanden sich Veränderungen der oligodynamischen Wirksamkeit einzelner Metalle, je nachdem ob das untersuchte Metall mit einem elektropositiveren oder elektronegativeren zweiten Metalle kombiniert wurde. Auch von BECHHOLD wurde die Bedeutung der „dispersen galvanischen Ketten“ betont und therapeutisch nutzbarzumachen versucht (vgl. auch EGG und JUNG, BAUMGARTEN und LUGER)¹.

Die Stärke der oligodynamischen Wirksamkeit eines bestimmten Metalles ist unter gleichen äußeren Voraussetzungen abhängig von der Zahl der in Lösung gehenden Metallionen. Je edler ein Metall ist, um so geringer ist seine elektrolitische Lösungstension (= Elektroaffinität) (s. u.) und seine Fähigkeit zur Bildung dissoziierbarer Sauerstoffverbindungen. Deshalb wirken Gold und Platin, welche als die am stärksten elektropositiven Metalle keine Metallteilchen an das Wasser abgeben können, nicht oligodynamisch.

Diese Tatsache kann heute als feststehend betrachtet werden, obwohl MILLER,

¹ Vgl. auch beim Katadynsilber die Verwendung von „Aktivatoren“, das sind Metalle, die in der Spannungsreihe unterhalb des Ag stehen (Au, Pd) (s. Abschnitt G).

einer der Begründer der Oligodynamielehre, bei *verschiedenen* Goldsorten bactericide Wirkungen nachweisen konnte. Man wird aber nicht fehlgehen, wenn man gerade auf Grund seiner Befunde bei den einzelnen, von ihm untersuchten Goldpräparaten die Reinheit des oligodynamisch wirksamen Metalles in Frage stellt. Die regelmäßig nachgewiesene Wirksamkeit der Goldmünzen ist wohl im wesentlichen auf ihren Kupfergehalt zu beziehen, bzw. im oben dargelegten Sinne als Metallkombinationswirkung zu deuten.

Auch *Silber*, das ja das Hauptuntersuchungsobjekt der Oligodynamieforschung darstellt, ist — so paradox es erscheinen mag — in ganz *reinem* Zustande *unwirksam* (M. FISCHER und AFFONSO). Seine eigentliche oligodynamische Wirksamkeit verdankt es einer oberflächlichen Salzschiicht (Silberoxyd oder -carbonat nach DOERR). Da das im Handel befindliche Silber fast immer eine derartige Veränderung seiner Oberfläche zeigt, ist die durchwegs übereinstimmende Bestätigung seiner oligodynamischen Wirkung verständlich.

Mit dem Kupfer nähern wir uns bereits mehr den unedleren Metallen, die sich vor den edleren unter anderem durch zwei wesentliche Qualitäten auszeichnen: durch ihre größere elektrolytische Lösungstension und ihre größere Oxydierbarkeit, zwei Tatsachen, die als solche günstige Voraussetzungen zur Entfaltung einer oligodynamischen Wirkung darstellen. Eine weitere Voraussetzung, daß ein solcher oligodynamischer Effekt eintritt, ist außer der über den Umweg der Salzbildung erzielten Ionisierung, die *spezifische keimtötende* Fähigkeit des betreffenden *Metallions*. Diese Eigenschaft ist weitgehend unabhängig von der Stellung des Metalls im periodischen System; wenn auch unter den Metallen mit höherem Atomgewicht die oligodynamisch wirksamen häufiger vertreten sind als unter denen mit niederem Atomgewicht — (in den ersten beiden Reihen fehlen sie vollständig) —, so läßt sich nach unseren Untersuchungen in der Verteilung der oligodynamisch aktiven Stoffe doch keine erkennbare Regelmäßigkeit feststellen.

MURTO und sein Schüler HORELLI behaupten allerdings, daß die oligodynamischen Metalle eine gesetzmäßige Anordnung im periodischen System aufweisen. Es sollen dabei vorwiegend die „b-Metalle“, d. h., die in der zweiten Linie der einzelnen Reihen stehenden Elemente, wirksam sein. In Gruppe I Cu, Ag, Au; in Gruppe II Zn, Cd, Hg; in Gruppe III In, in Gruppe IV Sn, Pb; in Gruppe V As, Sb, Bi. Auf die elektrophysikalische Erklärung dieser „Gesetzmäßigkeit“ durch MURTO soll hier nicht weiter eingegangen werden, da die von diesem Autor entwickelten Theorien weder physikalisch noch biologisch hinreichend fundiert erscheinen.

Der quantitative Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen Metallionen ist bisher nur selten in exakter Weise vorgenommen worden. Hier kommen wir zu dem zweiten Punkte, der die Differenzen der einzelnen Autoren über die Wirksamkeit der verschiedenen Metalle erklärt:

2. Bisher geschah der Vergleich der verschiedenen oligodynamisch wirksamen Metalle meist in der Weise, daß man die Metalle auf beimpfte Agar- oder Gelatineplatten auflegte und aus der Größe des keimfreien Hofes einen Rückschluß auf die Stärke der oligodynamischen Wirksamkeit ziehen zu können glaubte¹. Die Versuchsanordnung, bei der man das Metall einige Zeit auf den

¹ Dieses Verfahren wurde zuerst von MILLER, v. BEHRING und FRANKE angewendet. Vgl. auch BECHHOLD, sowie REBELLO [C. r. Soc. Biol. Paris 88, 1333 (1923)].

Agar auflegte und diesen erst nach Entfernung des Metalles mit Bakterien beimpfte, ist grundsätzlich die gleiche.

Zu welchen Fehlschlüssen man unter diesen Bedingungen gelangen kann, geht aus einem Versuche von uns hervor, bei dem wir metallisches Molybdän einmal in einer beimpften Agarplatte, das andere Mal in einer wässerigen Bakteriensuspension von Colibacillen und von Staphylokokken auf seine bactericide Wirkung prüften. Während das Molybdän auf der Agarplatte auch nicht den kleinsten keimfreien Hof um sich herum bildete, übte es im destillierten Wasser eine außerordentlich starke keimschädigende Wirkung aus. Im Vergleich mit dem sehr stark oligodynamisch wirksamen deutschen Fünfmarkstück, das unter den Voraussetzungen des von GOTTSCHALK angegebenen Normalkontaktversuches (s. u.) frühestens nach einer halben Stunde völlige Sterilität bewirkt, war das Molybdän bei einer um $\frac{2}{3}$ geringeren Oberfläche schon innerhalb $\frac{1}{4}$ Stunde dazu fähig (s. Anhang).

Die Versuchsbedingungen in Agar, ähnlich auch in Bouillon und Gelatine, sind wegen des Gehaltes dieser Nährmedien an Salzen und kolloidalen Stoffen unübersichtlich. Zahlreiche hemmende, in seltenen Fällen auch fördernde Faktoren beeinflussen hier in unkontrollierbarer Weise den oligodynamischen Effekt. SALUS, LÖHNER, BAUMGARTEN und LUGER, konnten zudem zeigen, daß der prozentuale Agargehalt des Nährbodens, ebenso sein Alter, Kochdauer, Schichtdicke und zahlreiche andere, scheinbar unwesentliche Momente von ausschlaggebender Bedeutung für die Größe des keimfreien Hofes sein können. Auch HAILER weist auf die Unzuverlässigkeit der Oligodynamieprüfung in nährstoffhaltigen Untersuchungsmedien hin. Hierbei kann es sich nicht um reine Metallwirkung wie in Wasser handeln, da häufig die Nährmedien „an sich“ oder durch den Bakterienstoffwechsel geringe Säurekonzentrationen, fast immer Pepton, Amidosäuren oder Ammoniak enthalten, mit dem besonders Kupfer, wenn auch langsam lösliche komplexe Verbindungen bildet. „Durch diese Bindung des Metalles an Komplexe wird das Gleichgewicht gestört und es können immer wieder neue Metallmengen in Lösung gehen, so daß sich das Nährmedium immer mehr, häufig sogar unter Färbung, an Metallverbindungen anreichert und die gelösten Mengen Entwicklungshemmung und schließlich Abtötung der Keime bewirken“ (HAILER).

Die Prüfung eines Metalles in einem Nährmedium kann daher lediglich zu einer ersten Orientierung dienen, wobei jedoch nur ein positives Ergebnis verwertbar ist. Ein weiterer Punkt, der besonders bei der Prüfung oligodynamisch wirksamer Metalle in destilliertem Wasser wesentliche Irrtümer verursacht hat, ist die Vernachlässigung der bereits von FICKER 1898 betonten natürlichen Absterbebedingungen der Bakterien in destilliertem Wasser. Unerläßliche Voraussetzung für die Beurteilung der keimtötenden Wirkung eines Stoffes in einem bestimmten Milieu gegenüber den verschiedenen Bakterienarten ist daher die Kenntnis der durchschnittlichen Lebensfähigkeit der untersuchten Keimart in reinem Aqua destillata. TAUCHERT hat entsprechende Untersuchungen in unserem Institut über die Lebensfähigkeit verschiedener Bakterien in destilliertem Wasser vorgenommen und darauf hingewiesen, daß man nur dann die keimtötende Kraft eines bestimmten Metalles einigermaßen exakt bestimmen kann, wenn die zeitlichen Intervalle zwischen spontanem Absterben der Bakterien und

oligodynamischer Keimvernichtung genügend groß sind (vgl. auch REICHENBACH, LIVINGSTONE und STICKDORN).

Eine Vergleichung — exakt innerhalb der den biologischen Wertbestimmungen eigenen Schwankungsbreite — ist nur dann durchführbar, wenn man die verschiedenen Metalle unter *möglichst gleichen äußeren Bedingungen* beobachtet und zu der bekannten Wirksamkeit eines anderen Metalles von gegebener Oberfläche, bekanntem „Reinheitsgrad“ und konstanter oligodynamischer Aktivität in Beziehung setzt. Eine solche Methode zur Wertbestimmung oligodynamisch wirksamer Metalle ist von GOTTSCHALK angegeben worden, der als Bezugsmetall — mit dem die bactericide Wirksamkeit der anderen Metalle verglichen werden soll — ein deutsches Fünfmarkstück wählte. Er verwandte für seine „Eichungsversuche“ *destilliertes Wasser*, das einzige Medium also, in dem nach den oben dargelegten Gesichtspunkten eine einwandfreie Prüfung der oligodynamisch wirksamen Metalle möglich ist. Ein entsprechendes Verfahren zur Wirksamkeitsbestimmung der sog. „Abgußwässer“ — solchen oligodynamisch aktivierten Wässern also, aus denen das ionenspendende Metall entfernt ist — wurde von dem einen von uns (E.) mit Hilfe einer quantitativ genau eingestellten Silbersalzlösung ausgearbeitet (näheres s. Anhang).

Der Vergleich der einzelnen oligodynamischen Metalle oder ihrer aktiven „Abgußwässer“ mit den Standardwerten des „Normalkontaktversuches“ (GOTTSCHALK) bzw. des „Normalabgußversuches“ (EICHBAUM) geschieht unter der Voraussetzung, daß die bactericide Wirksamkeit der verschiedenen Metalle sich gegenüber *derselben* Keimart stets *im gleichen Sinne* äußert. So findet man tatsächlich auch durchwegs für alle Metalle eine höhere oligodynamische Resistenz bei den grampositiven Keimen als bei den gramnegativen Bakterien (s. u.). Es sind aber auch spezifische Empfindlichkeiten angegeben worden, z. B. von v. LINDEN eine spezifische Kupferempfindlichkeit der Tuberkelbacillen (vgl. hierzu auch DOERRs Versuche über die verschiedene Silberempfindlichkeit der einzelnen Wasserbakterien).

Die Wertbestimmung eines oligodynamisch aktiven Stoffes muß daher für jede Keimart gesondert geschehen, um ein vollständiges Bild über die desinfektorischen Leistungen eines bestimmten Metalles zu gewinnen.

In der folgenden Tabelle (1) des periodischen Systems sind diejenigen Stoffe mit einem + Zeichen versehen, von denen eine oligodynamische Wirkung behauptet worden ist, mit einem — Zeichen diejenigen Stoffe, bei denen eine solche nicht nachgewiesen werden konnte. Existieren bei denselben Metallen gegenteilige Angaben hinsichtlich ihrer oligodynamischen Wirksamkeit, so ist in Klammer ein — hinzugefügt. Über die *Wirkungsstärke* der einzelnen Metalle kann die folgende Tabelle keinen Aufschluß geben, da einheitliche Vergleichsmöglichkeiten zwischen den Angaben der verschiedenen Forscher nicht bestehen. Die mit * bezeichneten Stoffe sind von uns selbst einer Prüfung im „Normal-Kontaktversuch“ (gegen Colibacillen und Staphylokokken) unterzogen worden. Den Grad der Wirkungsstärke dieser Metalle veranschaulicht Tabelle 2.¹

¹ Einzelheiten über die oligodynamische Wirkung der verschiedenen Metalle s. bei AFFONSO; BAIL; BAUMGARTEN und LUGER; BUCHSTAB, BÜRGI und LAUBENHEIMER; VON BEHRING; BOLTON; BUSCHKE, JAKOBSON und KLOPSTOCK; CRAMER; CLARK und GAGE; CREDÉ; M. FISCHER; FRANCKE; FRIEDENTHAL; GERSBACH; GOTSCHLICH; HEESTERMANN; HYKEN; KÜMMEL; KUROYA; MESSERSCHMID; MITTELBACH; RANKIN; SALUS; SCHILL; SCHLOSSBERGER; TAMMANN und RIENÄCKER; RUETE; TAUCHERT; TÜRKHEIM; VOIGT; WELTMANN; ZIMMER.

Tabelle I.

Reihe	0	1	2	3	4	5	6	7	8
I	He	Li	Be	B	C	N	O	F	
II	Ne	Na	Mg* +(-)	Al* +(-)	Si* -	P	S	Cl	
III	Ar	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr*		
IV					+	As	-	Mn* +(-)	Fe +(-)
V	Kr	Rb	Sr	Y	Zr*	Nb	Mo*		Co* -
VI					-	Sb	+		Rh
VII	X	Ag +(-)	Ba	La	Ce*	+(-)	Te* +(-)		Ru
VIII					+(-)		seltene Erden		Os
IX		Au +(-)	Hg +(-)	Tl*	Pb*	Bi*	W* +(-)		Ir
X	Nt		Ra	Ac	Th	Pa	U		Pt -

Tabelle 2. Prüfung der Metalle auf ihre oligodynamische Wirksamkeit gegen Colibacillen und gelbe Staphylokokken im N-Kontaktversuch nach GOTTSCHALK¹.

\emptyset = unwirksam.
 $+\emptyset$ = schwach wirksam
 $+$ = mäßig stark wirksam
 $++$ = stark wirksam
 $+++$ = sehr stark wirksam.

Ergaben sich bei den mehrmals angestellten Versuchen Unterschiede, so sind diese in Klammern beigefügt. Die oligodynamische Beeinflußbarkeit der Staphylokokken war gegenüber den Colibacillen durchwegs geringer, was sich in einem späteren Auftreten des bacterioiden Effektes kundtat. Als maximale Beobachtungszeit wählten wir bei den Staphylokokken daher 3 Stunden, gegenüber 1½ Stunden bei den Colibacillen. Eine längere Beobachtungszeit als 3 Stunden empfiehlt sich bei den Staphylokokken aus dem Grunde nicht, weil nach dieser Zeit bereits die normalen Absterbeerscheinungen der Keime im destillierten Wasser das Versuchsbild stören können (s. später).

Ag ++ (+; \emptyset)	Ge \emptyset	Si + \emptyset
Al \emptyset	Jn \emptyset	Sn \emptyset
Bi + (++ ; \emptyset)	Mg \emptyset	Te + (+ \emptyset)
Cd +	Mn \emptyset	Ti +
Ce + (++)	Mo +++ (+; ++)	Tl ++ (+)
Co \emptyset (+ \emptyset)	Pb \emptyset	W + (+ \emptyset ; \emptyset)
Cr \emptyset (+ \emptyset)	Sb + \emptyset (+; \emptyset)	Zn \emptyset
Cu ++	Se + \emptyset (\emptyset)	Zr \emptyset

B. Chemische und physikalische Nachweismethoden der gelösten Metalle (Cu und Ag).

NÄGELI glaubte ursprünglich für die eigenartige biologische Wirkung blanker Metalle eine besondere Kraft — „Isagität“ — verantwortlich machen zu müssen. Als es ihm aber gelang, in dem eingedampften Rückstand wirksamer Kupferwässer dieses Metall chemisch nachzuweisen, rückte er von seiner ursprünglichen Vorstellung ab und erkannte die Bedeutung des *Lösungsvorganges* für den oligodynamischen Effekt. In gleicher Weise setzte er auch für die oligodynamische Wirkung des Silbers und anderer Metalle einen *primären* Lösungsprozeß voraus, obwohl es ihm nicht gelang, das Silber in den untersuchten Wässern chemisch festzustellen.

Entgegen der von SAXL jahrelang mit äußerster Hartnäckigkeit vertretenen Ansicht, daß bei der oligodynamischen Metallwirkung eine besondere physikalische Kraft — vielleicht eine Art Strahlenwirkung, wie er in seinen ersten Arbeiten vermutete — im Spiele sei, hat sich die Lösungstheorie NÄGELIS auf Grund zahlreicher Nachuntersuchungen bis heute behaupten können.

Die Arbeiten SAXLS, dem das große Verdienst gebührt, das Interesse für die Bedeutung der oligodynamischen Metallwirkung wieder geweckt zu haben, bildeten den mittelbaren Anlaß zu einer Fülle von Veröffentlichungen, die sich mit der Frage: „Fernwirkung oder stoffliche Wirkung der oligodynamischen Metalle“ befaßten. Diese Konzentrierung der Fragestellung auf einen ganz bestimmten Punkt der Oligodynamieforschung war für die Klärung der strittigen

¹ Die verschiedenen Metalle sind uns von der Metallgesellschaft in Frankfurt a. M. freundlicherweise überlassen worden, wofür wir an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank zum Ausdruck bringen.

Grundprobleme von wesentlicher Bedeutung. Kaum eine einschlägige Arbeit aus den Jahren 1917—25 kann auf eine kritische Stellungnahme zu den SAXL'schen Thesen verzichten. Die Einwände SAXL's führten immer wieder zu experimentellen Nachprüfungen und Widerlegungen seiner Versuche, die ihm für die Fernwirkung zu sprechen schienen. Es erübrigt sich, auf Einzelheiten dieses wissenschaftlichen Streites einzugehen, der durch die Arbeiten von LUGER und BAUMGARTEN, PFEIFFER und KADLETZ, WELTMANN, SPÄT, SCHLOSSBERGER, LAUBENHEIMER, BECHHOLD, DOERR u. a. wohl endgültig gegen SAXL entschieden worden ist. (Näheres s. bei den zit. Autoren und in dem Übersichtsreferat von SÜPFLE).

Es ist heute als feststehende Tatsache zu betrachten, daß die sog. Oligodynamie auf einer Wirkung des gelösten Metalles beruht. Die Frage, wie diese Lösung im einzelnen zustande kommt und in welcher Form die gelösten Metallteilchen ihre Wirkung entfalten, wird im nächsten Abschnitt ausführlich zu erörtern sein.

Für den *Nachweis* des gelösten Kupfers und Silbers — den Metallen, die wegen ihrer praktischen Bedeutung am eingehendsten studiert worden sind — wurden im Laufe der Jahre zahlreiche chemische und physikalische Methoden ausgearbeitet, die eine exakte Bestimmung der gelösten Metallmenge ermöglichen.

I. Nachweismethoden des Kupfers.

Das Kupfer wurde in oligodynamischen Wässern zum ersten Male von NÄGELI gefunden, der durch Eindampfen großer Mengen aktivierten Wassers das Metall qualitativ chemisch im Rückstande nachweisen konnte.

Bedeutend vereinfacht wurde der Kupfernachweis durch besonders empfindliche Reaktionen, die das mühevollen Arbeiten mit großen Flüssigkeitsmengen entbehrlich machten. Unter diesen Methoden ist an erster Stelle die PAGENSTECHE'sche Guajacreaktion zu nennen, die zum ersten Male von K. SPIRO zum Kupfernachweis in oligodynamischen Wässern benutzt worden ist. Andere katalytische Methoden wie die von PFEIFFER und KADLETZ angegebene Fuchsinreaktion zeigen eine noch größere Empfindlichkeit. Die „Fuchsinmethode“ beruht auf einer durch das Kupfer hervorgerufenen *oxydativen* Umwandlung des farblosen fuchsin-schwefligsauren Natrons in das rotgefärbte Fuchsin. Mit dieser Reaktion sollen noch Kupfersulfatmengen in einer Konzentration von $1:10^{-8}$ nachweisbar sein.

Von weiteren empfindlichen katalytischen Cu-Reaktionen ist vor allem die von FR. HAHN angegebene Methode zu nennen, mit der noch Kupfermengen bis zu einer Verdünnung von $2:10^{-9}$ nachweisbar sein sollen. Es handelt sich hierbei um eine Reaktion zwischen Eisen(III)salz und Thiosulfat, deren Umwandlung zu Eisen(II)salz und Tetrathionat unter der Einwirkung minimaler Kupfermengen stark beschleunigt wird. Das Verschwinden des Eisen(III)salzes aus der Lösung wird durch Zusatz von Rhodanid festgestellt.

Schließlich ist noch der mikrochemische Kupfernachweis mit Hilfe des RÖHMANN-SPITZER'schen Reagens¹ zu nennen, das von WERNICKE und SORDELLI bei ihren Oligodynamieversuchen verwendet wurde. *Elektrometrische Messungen* sind zur Kupferbestimmung in oligodynamischen Wässern bisher unseres Wissens

¹ α -Naphthol und Phenylendiamin [vgl. Ber. deutsch. chem. Ges. 25, 597 (1895)].

nicht ausgeführt worden. (Bei der verschiedenen Wertigkeit der gelösten Kupferionen [1- und 2wertig] bietet diese Methode auch wenig Aussicht auf exakte Ergebnisse. Übrigens kommt nach SPIRO nur dem zweiwertigen Kupferion eine oligodynamische Wirkung zu).

II. Nachweismethoden des Silbers.

Im Unterschied zum Kupfer stieß der Silbernachweis in oligodynamischen Lösungen anfangs auf unüberwindliche Schwierigkeiten, so daß die Lösungstheorie der oligodynamischen Vorgänge trotz zahlreicher indirekter Beweise lange Zeit eine empfindliche Lücke aufwies.

In der Literatur gilt ACÉL (1920) als erster Autor, dem der chemische Nachweis des Silbers im Rückstand des eingedampften oligodynamischen Silberwassers gelang. Schon vor ihm (1915) konnten jedoch NATONEK und REITMANN in den Aschenresten einer mit Silberstücken beschickten Agarplatte dieses Metall mittels einer „besonders empfindlichen Reaktion“ nachweisen. Aus der Arbeit der genannten Autoren sind allerdings genauere Einzelheiten über diesen empfindlichen Silbernachweis nicht zu ersehen.

Sehr instruktiv war auch der „chemische Nachweis“ von Silber, wie ihn SALUS (1919) in der Leibessubstanz von Paramäzieren führen konnte: Paramäzieren aus einem stark nach Schwefelwasserstoff riechenden Heuinfus wurden mit einem Tropfen oligodynamischer Silberlösung versetzt; nach kurzer Zeit bildeten sich in den Paramäzieren schwarze Niederschläge, die von SALUS als Schwefelsilber gedeutet wurden. Weder Ag-Lösungen, noch H₂S-Lösungen allein waren imstande, die gleiche Erscheinung hervorzurufen.

Entsprechende katalytische Reaktionen wie die PAGENSTECHERSche Reaktion (Cu) oder die PFEIFFER-KADLETZsche Probe fehlten für das Silber bis jetzt.

In jüngster Zeit ist es nun FR. HAHN gelungen, eine Silbernachweismethode von großer Empfindlichkeit auszuarbeiten, mit der man Ag noch in Mengen von 10—100 Gamma im Liter nachweisen kann. Diese Reaktion beruht auf einer katalytischen Beschleunigung des Trübungsvorganges, der bei Zusammenbringen von HgCl₂ und Natriumhypophosphit in saurer Lösung auftritt. Diese Methode mag auch, unter besonderen Kautelen, zu genaueren quantitativen Mikrobestimmungen des Silbers geeignet sein.

Der in der praktischen Metallurgie schon seit langem gebräuchliche „dokimastische“ Silbernachweis wurde von HABER zu dem sog. „mikrodokimastischen“ Verfahren ausgearbeitet. Mit Hilfe dieser Methode konnten FREUNDLICH und SÖLLNER die Menge des gelösten Silbers in oligodynamischen Wässern bestimmen. Allerdings muß diese Methode mit der erheblichen Fehlerbreite von 15—40% (!) rechnen.

Von besonderer Bedeutung für den exakten Nachweis des *ionisierten* Silbers war die Anwendung potentiometrischer Methoden, die zum ersten Male von v. NEERGARD und später unabhängig davon von N. LEITNER (im hiesigen Institut) zum Studium der oligodynamischen Erscheinungen benutzt wurden.

Das Prinzip dieser Methode beruht auf der Feststellung, daß der Lösungsdruck einer Silberelektrode gegenüber einer bestimmten Flüssigkeit bei *konstanter Temperatur* abhängig ist von der Menge der in der Flüssigkeit gelösten Silberjonen. Durch Messung der Potentialdifferenz zwischen dieser Silberelektrode

und einer Kalomelektrode (an Stelle einer N-Wasserstoffelektrode) läßt sich mit Hilfe der NERNST'schen Formel die Zahl der in der Flüssigkeit gelösten Silberionen rechnerisch bestimmen. Diese Methode scheint außerordentlich exakt zu arbeiten, wie aus den übereinstimmenden Resultaten NEERGARD's und LEITNER's ersichtlich ist¹. Auf Grund neuerer Erfahrungen hat allerdings NEERGARD die Zuverlässigkeit der Silberionenmessung in *dispersen* Systemen mit Hilfe der potentiometrischen Methoden in Frage gestellt. WIEGNER und PALLMANN, BRADFIELD und PAULI fanden nämlich, daß in dispersen Systemen keine homogene Lösung vorliegt und daß die gemessene H-Ionenmenge nicht der tatsächlichen Menge entspricht. Es bildet sich hierbei wahrscheinlich um die dispersen Teilchen eine „Ionenwolke“, die auch auf die Meßelektrode einwirkt. „Man mißt daher nicht die Zahl der freien Ionen, sondern ihre durchschnittliche Beweglichkeit, die gegenseitige Bremsung, ihre mittlere Aktivität“. Es muß weiteren physikalisch-chemischen Forschungen vorbehalten bleiben, inwieweit diese Tatsachen auch für die hier erwähnte elektrometrische Messung der Silberionenkonzentration von Bedeutung sein können.

Auf andere Weise und zwar durch Kombination physikalischer und chemischer Methoden wurde die Silberbestimmung in oligodynamischen Wässern von EGG und JUNG ausgeführt. (Im Anschluß an die Methode von FEIGL, siehe dort.)

Der Gang dieser sog. elektrotitrimetrischen Methode gestaltet sich kurz folgendermaßen: 4 l der zu untersuchenden Flüssigkeit werden eingedampft und dann in einem kleinen Kolben elektrolysiert. Die Gewichtszunahme der Platinnetzelektrode (Kathode) wird mit der Mikrowage bestimmt. Dann wird der Niederschlag von der Elektrode mit Salpetersäure abgelöst und nach mehrmaliger Reinigung in Wasser gebracht. Darauf folgt eine Übersichtung der Lösung mit Äther und einer acetonischen Rhodaninlösung: Bildung eines ätherunlöslichen Silberrhodaninsalzes. Durch Titration des überschüssigen KJ mittels Ag-NO₃ kann eine bis auf 5 Gamma genaue Bestimmung des Silbergehaltes einer Flüssigkeit vorgenommen werden. Der Nachteil dieser Methode beruht in der Notwendigkeit, große Flüssigkeitsmengen zur genauen Ag-Bestimmung verarbeiten zu müssen.

In ähnlicher Weise bestimmten WERNICKE und MODERN den Silbergehalt oligodynamischer Wässer, indem sie das gelöste Ag durch einen elektrischen Strom an der Kathode zur Abscheidung brachten, den Silberüberzug dann in AgNO₃ lösten und durch Kochsalzzusatz als unlösliches AgCl zur Ausfällung brachten. Durch Feststellung der Trübungsgrenze bei Silberlösungen bekannter Konzentration und durch Anwendung entsprechender Verdünnungen konnten sie den Silbergehalt der „Aktivwässer“ mit ziemlicher Genauigkeit feststellen. Außer den geschilderten Mikromethoden seien der Vollständigkeit halber noch einige andere Arten des Silbernachweises angeführt, obwohl sie in der Oligodynamieforschung bisher keine Bedeutung erlangt haben.

1. Die nephelometrische Methode von HÖNIGSCHMIDT und BIRKENFELD (s. DOERR).
2. Die elektrolytische Methode von NEUMANN und SPALLART.

¹ Über die sog. „*potentiometrische Titration*“ s. die Originalarbeit von v. NEERGARD: Arch. f. exper. Path. **109**, 164 (1925).

3. Die colorimetrische Methode nach WHITBY.

4. Die gravimetrische Methode nach FEIGL und POLLAK ¹.

DOERR gelangte auf ganz anderen Wegen als den eben geschilderten zu seinen Ergebnissen; er verglich mittels biologischer Methoden (Bactericidieversuche) die Wirksamkeit oligodynamischer Silberwässer mit der Wirksamkeit stark verdünnter Silbersalzlösungen, deren Silberionengehalt er auf rechnerischem Wege bestimmte.

Die DOERRSche Schätzungsmethode, ebenso die potentiometrischen Meßverfahren machen zur Voraussetzung ihrer Wertbestimmung, daß das Silber in oligodynamischen Wässern ausschließlich in *ionaler* Form wirksam ist. Die Berechtigung dieser Annahme wird in dem folgenden Kapitel näher zu begründen sein.

Vergleicht man die mit den beschriebenen Methoden in oligodynamischen Wässern ermittelten Silbermengen, so stößt man auf außerordentlich große Verschiedenheiten in den Angaben der einzelnen Autoren. Dafür ist wohl nur zum geringeren Teil die unterschiedliche Genauigkeit der einzelnen Methoden verantwortlich zu machen; die Hauptursache für die Discrepanz der Ergebnisse ist darin gelegen, daß die verschiedenen Autoren *Wässer verschiedener oligodynamischer Wirksamkeit* miteinander verglichen haben. Je nach dem Aktivierungsgrad des Metalles (s. unten), nach Einwirkungsdauer und Temperatur ist die Menge des in Lösung gehenden Silbers naturgemäß bei den einzelnen Wässern verschieden. Ein Vergleich der einzelnen Ergebnisse ließe sich nur dann durchführen, wenn alle Autoren, wie LEITNER und DEGKWITZ den Silbergehalt von Wässern an der *Wirksamkeitsgrenze* bestimmt hätten, d. h. von solchen Wässern bei denen *gerade noch* ein bactericider Effekt nachweisbar ist. Aber auch diese Werte sind nicht ohne weiteres vergleichbar, da der „Grenzwert“ der oligodynamischen Wirksamkeit auch von der Silberempfindlichkeit des im Versuch verwendeten Bakterienstammes abhängt (s. unten). Wenn auch die Ag-Resistenz der zumeist benutzten Colibacillen im allgemeinen nur innerhalb geringer Grenzen schwankt, so ist doch die Verwendung eines *normierten Stammes* (GOTTSCHALK, EICHBAUM) *unerläßliche Voraussetzung zur Gewinnung vergleichbarer Resultate*.

Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte kann die folgende Aufzählung der Ergebnisse der einzelnen Autoren nur einen *ungefähren* Überblick geben, in welchen Größenordnungen sich *etwa* die oligodynamisch wirksamen Silbermengen bewegen.

Autor	Silbergehalt oligodynamischer Wässer
LEITNER	0,003 mg/l
DEGKWITZ	0,0015 mg/l
FREUNDLICH u. SÖLLNER	0,022 mg/l
EGG	0,03—0,06 mg/l
WERNICKE u. MODERN	0,05 mg/l
SPIRO	0,015 mg/l
DOERR	0,2 mg/l
v. NEERGARD	0,5—0,55 mg/l.

¹ Näheres über die unter 2—4 angeführten Methoden s. bei EGG. Schweiz. med. Wschr. 1929, 84 (vgl. dazu auch KOLTHOFF).

C. Theorie des Lösungsprozesses der oligodynamischen wirksamen Metalle.

Die Lösung eines Metalles kann in dreierlei Form vor sich gehen: als *Ion*, als *Komplexion* und als *Kolloid*.

Wir haben nun zu unterscheiden zwischen dem primären Lösungsvorgang und den sekundären Veränderungen, die das gelöste Metall in dem Lösungsmittel erfahren kann. So wird z. B. nach NORDENSOHN ional gelöstes Silber unter der Einwirkung bestimmter Reduktionsmittel in kolloidales Silber übergeführt.

Die Art des Lösungsvorganges ist weitgehend abhängig von dem Elektrolyt- und Eiweißgehalt des Lösungsmittels. Demgemäß muß die Frage nach dem chemisch-physikalischen Zustande des gelösten, bactericiden Metalles für die einzelnen Lösungsmedien getrennt behandelt werden.

Die übersichtlichsten Versuchsbedingungen bietet die Lösung des Metalles in reinem, salzfreiem Wasser, deren Betrachtung wir uns zunächst zuwenden wollen.

Durch die Arbeiten von DOERR, v. NEERGARD, EGG und JUNG, und LEITNER konnte in exakter Weise gezeigt werden, daß es sich bei der oligodynamischen Metallwirkung um eine *Ionenwirkung* handeln muß (Näheres s. u.). Diese Ansicht war auch schon vor den genannten Autoren von PFEIFFER und KADLETZ, LUGER und BAUMGARTEN, LAUBENHEIMER und zahlreichen anderen Forschern auf Grund der Tatsache geäußert worden, daß *stark* verdünnte Metallsalzlösungen *in gleicher Weise* wie gediegene Metalle Wasser und Glaswände oligodynamisch zu aktivieren vermögen. Das letzte Glied in der Beweiskette fehlte aber, nämlich der Nachweis der quantitativen *Übereinstimmung* des wirksamen Agens in den Metallsalzlösungen und den durch blankes Metall aktivierten Wässern.

Die Möglichkeit einer *kolloidalen* Metalllösung widerlegte DOERR durch die Beobachtung, daß oligodynamische Wässer ohne Abschwächung ihrer Wirksamkeit durch Membranen *dialysierbar* sind.

Dadurch ist die Frage, ob in den oligodynamischen Wässern kolloidal gelöstes Silber als bactericides Prinzip in Frage kommt, in negativem Sinne entschieden. Es widerspricht der DOERRschen Beobachtung auch nicht die bekannte Tatsache, daß kolloidales Silber selbst eine deutliche keimtötende bzw. entwicklungshemmende Fähigkeit besitzt. Denn diese Eigenschaft des kolloidalen Silbers beruht nach den neueren Forschungen zum großen Teil auf dem unter verschiedenen Bedingungen stark wechselnden *Ionengehalt* der kolloidalen Silberlösungen (VOIGT, EGG und JUNG, BOHN u. a.). Wie stark die bactericide Wirksamkeit des kolloidalen Silbers „an sich“ ist, läßt sich daher kaum exakt entscheiden.

Silber in *komplexgelöster* Form ist nach DOERR oligodynamisch unwirksam: aktive Silberwässer büßen durch den Zusatz geringer KCN-Mengen ihre keimtötende Fähigkeit ein¹. In gleicher Weise wie die durch Metall aktivierten

¹ Etwas anders liegen allerdings die Verhältnisse bei solchen Komplexverbindungen, in denen das Silber nicht so fest gebunden ist wie im Kaliumsilbercyanid; es treten hierbei unter Umständen (z. B. beim Natrium-Chlorsilber im physiologischen Milieu) sekundäre Veränderungen ein, durch die Silber in bactericid wirksamer, d. h. ionaler Form frei wird (Näheres hierüber s. auch Abschn. D). Nach einer neueren Arbeit von FR. HAHN [Biochem. Z. 251, 101 (1932)] liegen auch beim Silbercyanid kompliziertere Versuchsbedingungen vor, als aus den Arbeiten von DOERR, EGG und JUNG hervorzugehen scheint. „Maßgeblich für die bactericide Wirkung komplexer Silberlösungen ist eine Anfangskonzentration an Silberionen, die zur Einleitung einer merklichen Adsorption (sc. an das Bacterium) ausreicht; die so begonnene Reaktion wird dann durch den Zerfall des Komplexes weitergeführt“.

Wässer verlieren auch die Silbersalzlösungen durch Cyankalizusatz ihre bactericide Kraft. Dieser Verlust der Wirksamkeit ist auf Bildung des *komplexen* Kaliumsilbercyanides zurückzuführen, in dem das Silber als *anionischer AgCN-Komplex* keine keimtötende Kraft mehr besitzt. Im bactericiden Versuch wirkte nun ein durch metallisches Silber aktiviertes Wasser 100mal schwächer als eine gesättigte Ag_2O -Lösung (DOERR). Wenn in beiden Fällen das Ag-Ion das wirk-same Agens war, so mußte die zur Inaktivierung des Silberwassers benötigte KCN-Menge 100mal kleiner sein als die zur Inaktivierung der Ag_2O -Lösung notwendige Dosis. Die Bestätigung dieses rechnerisch erwarteten Ergebnisses brachte den *Beweis für den ionalen Wirkungsmechanismus der oligodynamischen Wässer*. Die Beobachtungen DOERRs stehen in vollem Einklang mit der bereits 1897 von KRÖNIG und PAUL geäußerten Ansicht, daß die Metallsalzlösungen entsprechend ihrem Dissoziationsgrade keimtötend wirken. Von diesen Autoren wurde auch die Verminderung des bactericiden Effektes der Silbersalzlösungen durch KCN und Thiosulfat beobachtet. Die DOERRSchen Arbeiten bringen hier aber insofern eine Erweiterung, als sie die von KRÖNIG und PAUL für relativ konzentrierte Silberwässer erhobenen Befunde auch auf die oligodynamischen Silberwässer ausdehnten.

Auf ähnliche Art wie DOERR versuchten EGG und JUNG den ionalen Wirkungsmodus des Silbers dadurch zu beweisen, daß sie, durch quantitativ abgestufte KCN- bzw. Thiosulfatzusätze zu oligodynamischen Ag-Wässern, den Ionisationsgrad der Silbersalze in steigendem Maße herabdrücken und gleichzeitig den bactericiden Effekt sukzessive abschwächen konnten. Die Einwände von EGG und JUNG gegen die von v. NEERGARD verwendete elektro-titrimetrische Silberionenbestimmung sind nicht stichhaltig. Es ist wohl kaum jemals schlüssiger der Beweis für die ionale Wirksamkeit des Silbers erbracht worden als gerade mit dieser Methode, um deren Anwendung in der Oligodynamieforschung neben v. NEERGARD vor allem N. LEITNER sich große Verdienste erworben hat. LEITNER konnte zeigen, daß *oligodynamische Ag-Lösungen von gleicher biologischer Wirksamkeit* — gemessen an der keimtötenden Fähigkeit gegenüber Bact. Coli — die *gleiche Menge Silberionen gelöst* enthalten. So fand sich z. B., daß eine 200fach verdünnte AgCl-Lösung mit einem Ag-Ionengehalt von $3 \cdot 10^{-8}$ g Atom/l die eingebrachten Colibakterien abtötete; dem entsprach bei gleicher biologischer Wirksamkeit ein Ag-Ionengehalt von $3 \cdot 10^{-8}$ bei einem unverdünnten oligodynamischen Silberwasser und von $2,5 \cdot 10^{-8}$ g Atom/l bei einer m/20000000 AgNO_3 -Lösung.

Die von LEITNER verwendete Silberkonzentrationskette vermag nur die Konzentration der freien dissoziierten Ionen zu bestimmen. Die hier untersuchten Silbersalzlösungen müssen bei den angewendeten starken Verdünnungen als vollständig dissoziiert gelten. *Nach der zahlenmäßigen Übereinstimmung des Silberionengehaltes der verschiedenen Silberlösungen mit gleichem biologischen Effekt muß das Silberion als wirksames Agens angesehen werden.* Für eine von manchen Autoren behauptete „besondere aktive Form“ des Silbers in den oligodynamischen Wässern besteht kein Anhaltspunkt.

LEITNER sah einen weiteren Beweis für die prinzipiell gleichartige Wirkung von Metallwässern und verdünnten Metallsalzlösungen darin, daß bei beiden eine durch bestimmte Salzzusätze verursachte Wirkungshemmung in Form von gleichartigen Kurven (sog. „Hemmungskurven“) verläuft. Auf diese Weise glaubte

er zeigen zu können, daß auch für das Kupfer eine Wirkungsgleichheit zwischen oligodynamischer Metalllösung und verdünnter Kupfersalzlösung besteht.

In sehr einfacher Weise wurde ferner von WERNICKE und MODERN der Beweis für die ionale Wirkungsart des Silbers erbracht. Wenn das oligodynamische Wasser als bactericides Agens Silberionen enthielt, so mußte die Lösung durch Elektrolyse, wobei sich das Silber an der Kathode niederschlägt, ihre keimtötende Wirkung einbüßen. Durch quantitativ-chemische Untersuchung des Kathodenbelages läßt sich dann die gelöste Silbermenge quantitativ bestimmen (s. oben).

Ehe wir uns nun der Frage nach dem Zustande des gelösten Silbers im physiologischen Milieu¹ (d. h. im tierischen Organismus) zuwenden, müssen wir zunächst feststellen, auf welche Weise das *Metall in den ionisierten Zustand übergeführt wird*. Dieser Vorgang ist bei reinen Metallen ohne Zuhilfenahme einer Salzbildung nicht erklärlich. So glaubte schon NÄGELI, daß im Wasser metallisches Kupfer an der Oberfläche einen feinen Überzug von $\text{Cu}(\text{OH})_2$ erhält, welches dann in Lösung geht. In ähnlicher Weise stellte er sich auch den Lösungsvorgang beim Silber und anderen oligodynamisch wirksamen Metallen vor.

CRÉDÉ und BEYER beobachteten, daß dünne Silberfolien, auf Wunden aufgelegt, innerhalb weniger Tage völlig resorbiert werden, wobei sich im Wundgebiet reichlich milchsaures Silber nachweisen läßt. Sie stellten sich daher vor, daß ganz allgemein durch die Stoffwechselprodukte *bestimmter Bakterien* eine wasserlösliche Salzverbindung an der Oberfläche der Bakterien geschaffen wird. Diese Ansicht steht aber in unvereinbarem Widerspruch zu der bekannten Tatsache, daß Wässer (übrigens auch andere Medien) durch Metalle aktiviert werden und bei nachträglicher Trennung von dem Metall gegenüber den eingepflichten Bakterien ihre Wirksamkeit entfalten. (Sog. „Abgußversuch“.)

MESSERSCHMIDT nahm an, daß Münzen durch die im Schweiß enthaltenen Fettsäuren einen Überzug von *fettsauren Metallsalzen* erhalten, die im gelösten Zustande bactericide Wirkungen entfalten können. Um diese Theorie zu stützen, benetzte er *inaktivierte* oligodynamische Geldstücke einmal mit Wasser und das andere Mal mit Schweiß und fand in der Tat bei diesen eine deutliche oligodynamische Wirkung, während die mit Wasser befeuchteten Metalle eine solche vermissen ließen.

Diese Erklärung kann aber für solche blanken Metalle, die keiner Verunreinigung ausgesetzt waren, nicht zutreffen. Für das Kupfer nahm K. SPIRO mit NÄGELI an, daß sich an der Oberfläche Hydroxyde und Carbonate bilden, wobei das Kupfer als *zweiwertiges* Ion in Lösung geht. Die Entstehung solcher Verbindungen war bei dem Kupfer leichter verständlich als bei dem edleren Silber, dessen Widerstandsfähigkeit gegenüber oxydierenden Einflüssen als sehr erheblich gilt. Trotzdem kam DOERR zu der Auffassung, daß auch beim Silber eine Metallsalzbildung die Voraussetzung für den Lösungsprozeß des Silbers darstellt. Er machte die Beobachtung, daß durch Glühen oder Auskochen inaktiviertes Silber seine Wirksamkeit in einer reinen Sauerstoff oder Kohlen-säureatmosphäre sehr schnell wiedergewinnt, beim Liegen an der Luft dagegen nur äußerst langsam. Unter völlig anaeroben Verhältnissen (z. B. Einbettung in Paraffin oder bei Aufenthalt in einer H_2 -Atmosphäre) bleibt die Reaktivierung aus. (Zu den gleichen Ergebnissen kamen später auch WERNICKE und seine

¹ Vgl. Abschnitt D und G.

Mitarbeiter.) Auf Grund seiner Versuche nimmt DOERR nun an, daß die Vermittler der oligodynamischen Ag-Wirkung *wahrscheinlich Silbercarbonate*, bzw. *Silberoxyde* sind. Er läßt jedoch die Frage offen, ob die Wirkung eines oligodynamisch aktiven Silberwassers auf *einer* bestimmten oder verschiedenen dissoziierbaren CO₂- bzw. O₂-Verbindungen beruht. Auch die Versuche v. NEERGARDS, das Anion der Silbersalze in oligodynamischen Wässern durch Dissoziationsrückdrängung auf elektrometrischem Wege zu bestimmen, blieben ohne Erfolg.

LEITNER versuchte durch Vergleich der „Salzhemmungskurven“ oligodynamischer Kupferwässer mit den Salzhemmungskurven von Kupfersalzlösungen die Natur des Anions in den odw. Kupferwässern zu erschließen.

Eine überzeugende Beweiskraft braucht dieser Methode bei dem zum Teil wenig charakteristischen Kurvenverlauf nicht zuerkannt werden.

Während nach den hier besprochenen Arbeiten die bactericide Wirkung des Cu und Ag und ihrer Salze übereinstimmend auf die spezifische bactericide Natur des Metallions zurückgeführt wird, ist über die Wirkungsweise des oligodynamischen Hg und seiner Salze bisher keine Einigung erzielt worden. NAGEL vertritt die Ansicht, daß das Quecksilber im Sublimat als Kation und nicht im Anion einer komplexen Verbindung wirksam ist (vgl. auch SMIRNOV). Im Gegensatz dazu stehen HEUBNER und HAILER auf dem Standpunkt, daß beim HgCl₂ bestimmte Hg-Komplexverbindungen Träger des desinfektorischen Prinzips sind¹. Über die Lösungsverhältnisse anderer oligodynamischer Metalle existieren u. W. keine genaueren Untersuchungen².

Die in diesem Abschnitt dargelegten Theorien des Lösungsmechanismus oligodynamisch wirksamer Metalle beziehen sich auf die Verhältnisse in *reinem, destilliertem Wasser*, wobei sehr wesentliche Momente wie *Gassättigung* und *Temperaturgrad* zunächst gänzlich unberücksichtigt geblieben sind. In elektrolyt- und eiweißhaltigen Medien liegen die Versuchsbedingungen wesentlich komplizierter, indem hier zahlreiche Faktoren in Erscheinung treten, welche die oligodynamische Wirkung ungünstig — seltener auch günstig — zu beeinflussen vermögen.

¹ HEUBNER erörtert auch die Frage, ob nicht auch bei anderen wirksamen Metallen Komplexverbindungen zwischen Metallsalz und den Polypeptiden der Bakterienleibsubstanz von Bedeutung sind.

² In einer kürzlich erschienenen Arbeit (Kolloid-Z. 1932, H. 1 u. 2, 115, 243) wirft SIEBENEICHER die Frage auf, ob nicht bei der Lösung der oligodynamisch wirksamen Metalle die Bildung von Submikronen in Erwägung zu ziehen sei. Er bezieht sich dabei auf die Untersuchungen von TRAUBE und VON BEHREN, in denen nachgewiesen werden konnte, daß sich Stoffe von beschränkter Löslichkeit zu mehr oder minder großen Teilen kolloiddispers lösen. Es besteht ein Gleichgewicht zwischen kolloid- und molekular-, bzw. ionendispers gelösten Teilchen, das sich um so mehr nach der kolloiden Seite verschiebt, je schwerer löslich der betreffende Stoff ist. Durch die gebildeten Submikronen könnte nach SIEBENEICHERS Ansicht auch das Leitvermögen der Flüssigkeiten beeinflußt werden, also nicht allein durch Ionen, wie man gemeinhin annimmt. Es besteht aber unseres Erachtens vorläufig keine Notwendigkeit die klaren und eindeutigen Untersuchungen der oben zitierten Autoren in dieser Richtung zu revidieren, zumal die SIEBENEICHERSchen Vorstellungen eine Fülle von neuen Problemen aufwerfen, die zunächst in einem ungeklärten Gegensatz zu der experimentell gut fundierten Ionentheorie der oligodynamischen Wirkung stehen. Der Beweis, inwieweit die Submikrontheorie der verschiedenen Eigenschaften oligodynamischer Lösungen gerecht werden könnte, steht vorläufig aus.

Im folgenden werden die hemmenden und fördernden Faktoren der oligodynamischen Wirkung ausführlich zu behandeln sein.

D. Die Beeinflussung der oligodynamischen Wirkung durch hemmende und fördernde Faktoren.

Bei der Beeinflussung der oligodynamischen Metallwirkung durch irgendwelche Faktoren muß man zwei Grundtatsachen unterscheiden, deren Verwechslung schon zu zahlreichen Erörterungen Anlaß gegeben hat: 1. die Beeinflussung des *Lösungsvorganges*, 2. die Beeinflussung der *gelösten* Metallionen.

Die Beeinflussung des *Lösungsvorganges* spielt eine hervorragende Rolle bei der sog. „Inaktivierung“ und „Reaktivierung“ der oligodynamischen Metalle. Unter „Inaktivierung“ versteht man den Verlust der bactericiden Fähigkeiten eines solchen Metalles, wobei die Art und Weise, wie diese „Inaktivierung“ erzielt wird, ohne Belang ist. Als „Reaktivierung“ bezeichnet man sinngemäß die Wiedererlangung oligodynamischer Fähigkeiten bei einem zuvor wirkungslosen „inaktiven“ Metall.

Wir haben in den vorigen Abschnitten gesehen, daß die oligodynamische Metallwirkung abhängig ist von der Zahl der in Lösung gehenden Metallionen; Voraussetzung für die Möglichkeit solche Ionen zu bilden ist das Vorhandensein löslicher Metallsalze an der Oberfläche. Man kann jedes oligodynamisch wirksame Metall seiner bactericiden Wirksamkeit dadurch berauben, daß man, gleichgültig mit welchen Mitteln, die an der Oberfläche befindlichen *löslichen* Metallsalze entfernt und ihre Neubildung verhindert. Bereits MILLER fand, daß bestimmte Goldstücke nach dem Glühen ihre bactericiden Effekte einbüßen. Da er die bactericide Fähigkeit des Metalles auf den an seiner Oberfläche kondensierten Sauerstoff bezog, glaubte er, daß durch das Glühen die Sauerstoffverdichtung auf der Metalloberfläche zerstört würde. MILLERs Beobachtung wurde von zahlreichen Autoren, darunter auch von DOERR für das Silber bestätigt, bis dieser schließlich feststellen konnte, daß die Inaktivierung nur in der *Reduktionsflamme* des Bunsenbrenners möglich ist. In der *Oxydationsflamme* dagegen gewinnt das Metall seine Aktivität wieder. Das Glühen in der Reduktionsflamme verwandelt (nach DOERR) die oberflächliche Silberverbindung in metallisches und daher unlösliches Silber. In gleicher Weise kann man durch *Kochen* des Metalles die löslichen Silberverbindungen entfernen und so die oligodynamische Wirkung aufheben. Auch durch tagelanges Lagern im Wasser oder in Agar verliert das Ag seine Aktivität (DOERR); FÉLIPPE und MARTINS fanden, daß man ebenso durch stundenlanges Wässern in fließendem Leitungswasser oligodynamisch aktives Silber unwirksam machen kann. Auch wir konnten in eigenen Versuchen feststellen, daß auf diese Weise eine Inaktivierung bereits innerhalb von 15 Stunden, unter Umständen sogar schon in 12 Stunden zu erzielen ist.

Taucht man ein oligodynamisch aktives metallisches Silberstück in eine KCN-Lösung so bildet sich an der Oberfläche komplexes Kaliumsilbercyanid. Spült man dann das so vorbehandelte Metall in Wasser ab, so wird das sehr leicht lösliche Komplexsalz vollständig von der Metalloberfläche entfernt und es bleibt ein blankes, von jeder Salzsicht freies, oligodynamisch unwirksames

Silber übrig; in gleicher Weise werden bekanntlich die Silberelektroden für elektrometrische Messungen von den störenden Oberflächensalzen befreit.

Während die Silberinaktivierung mittels Cyankali¹ durch vollständiges Weglösen der wirksamen Salzverbindungen erzielt wird, beruht die Oberflächenvergiftung durch H_2S auf einem entgegengesetzten Prinzip: in diesem Falle wird auf der Silberoberfläche ein völlig *unlösliches* Metallsalz gebildet, so daß auch hier keine bactericide Wirkung zustande kommen kann².

Da DOERR von der Vorstellung ausging, daß die bactericide Kraft des Silbers auf der Wirkung bestimmter *löslicher* Silbersalze (Ag_2O und Ag_2CO_3) beruhe, erwartete er eine *Reaktivierung* des inaktiven Silbers durch solche Prozeduren, die eine oberflächliche Salzbildung herbeizuführen vermögen. So gelang ihm eine Reaktivierung von Silber durch halbstündiges Einlegen in 0,3%ige Salzsäure. Diese Beobachtung konnte aber weder von M. FISCHER noch von uns, auf Grund eigener Versuche, bestätigt werden.

Die spontane Reaktivierung inaktiven Silbers an der Luft erfolgt nach DOERRs Beobachtungen erst nach mehreren Monaten. Er führte diese Erscheinung auf die Bildung von Silber-Sauerstoffverbindungen und Silber-Kohlensäureverbindungen an der Luft zurück und suchte den Prozeß dadurch zu beschleunigen, daß er inaktivierte Silberstückchen einer reinen Sauerstoff- oder Kohlensäureatmosphäre aussetzte. Tatsächlich konnte er auf diese Weise eine Reaktivierung innerhalb von wenigen Wochen erzielen; inaktive Silberstückchen, die zur Kontrolle in eine Wasserstoffatmosphäre oder in Paraffin gebracht worden waren, erwiesen sich auch nach monatelangem Aufenthalt in diesen Medien als völlig unwirksam. Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch WERNICKE und MODERN. Eigene Beobachtungen zeigten uns jedoch, daß die spontane Reaktivierung von inaktivem Silber unter Umständen bedeutend schneller, d. h. schon nach etwa 3 Wochen vor sich gehen kann, obwohl die Silberstücke lediglich dem Luftzutritt ausgesetzt sind. Die Wirksamkeit der im Handel befindlichen Silberpräparate wird von DOERR darauf bezogen, daß alle diese Materialien im Laufe der Zeit lösliche Silber-Sauerstoffverbindungen an ihrer Oberfläche gebildet haben. Wir hatten durch die Deutsche Gold- und Silberscheideanstalt Gelegenheit, frisch geschmolzenes Silber, das in Wasser aufgefangen war und sich darin in Granalienform verteilt hatte, auf seine oligodynamische Wirksamkeit zu untersuchen. Diese Granalien, deren mittlerer Durchmesser 0,2—0,5 cm betrug, zeigten ausnahmslos eine starke oligodynamische Wirksamkeit. Eine Silber-Sauerstoffverbindung konnte sich hierbei durch längeres Lagern an der Luft nicht gebildet haben, da wir ja unmittelbar nach dem Erstarrungsprozeß die Silberteilchen untersuchen konnten. Es ist daher in diesem Falle zu erwägen, ob nicht die Bildung der löslichen Silbersauerstoffsalze bereits unmittelbar während des Schmelzprozesses vor sich gegangen ist, bei dem ja das Silber eine eigenartige Fähigkeit der Sauerstoffaufnahme zeigt. Da aber nach den geläufigen Vorstellungen dieser Sauerstoff bei dem Erstarrungsprozeß wieder abgegeben wird („Spratzen“), besteht die größere Wahrscheinlichkeit, daß die eigentlichen oligodynamisch wirksamen Silber-Sauerstoffverbindungen sich erst während des Kontaktes des flüssigen Silbers mit dem Wasser gebildet haben;

¹ Ganz entsprechend verhalten sich Rhodankalium und Natriumthiosulfat.

² Dieser Inaktivierungsmodus ist deshalb besonders wichtig, weil H_2S ein normales Stoffwechselprodukt vieler Bakterien darstellt.

dabei mag die hohe Temperatur, bei welcher der ganze Prozeß sich abspielt, der schnellen Bildung solcher Oxyde Vorschub geleistet haben.

Die sicherste Methode, inaktives Silber zu reaktivieren, besteht darin, daß man die Metallstückchen in Wasserstoffsuperoxydlösungen einlegt. DOERR, dem wir diese Beobachtung verdanken, ließ bei dieser Reaktivierungsart jedoch die Frage offen, ob hierbei der Erfolg auf den naszierenden Sauerstoff oder auf die in den Wasserstoffsuperoxydlösungen enthaltenen Säuren zurückzuführen sei. In eigenen Versuchen konnten wir feststellen, daß je nach der Konzentration der Wasserstoffsuperoxydlösung die Metallstücke verschieden stark reaktiviert werden.

Die wesentliche Bedeutung des *Sauerstoffs* und der *Kohlensäure* wurde auch schon von NÄGELI erkannt, der das Vorhandensein dieser Gase im Wasser für die Lösung des metallischen Kupfers als notwendig erachtete (Bildung löslicher Kupferoxyde und Karbonate).

Die Allgemeingültigkeit dieser Behauptung auch für die übrigen oligodynamischen Metalle konnte in der Folgezeit von zahlreichen Autoren experimentell erwiesen werden (CRAMER, RANKIN, SPIRO, PFEIFFER und KADLETZ, DOERR, BUSCHKE, JAKOBSON und KLOPSTOCK, SÜPFLE und HOFFMANN, WERNICKE und SORDELLI, WERNICKE, BARRERA und DORTZENBACH u. a. m.). Von besonderem Interesse ist die bisher nicht nachgeprüfte Behauptung GOTTSCHALKs, daß der Sauerstoff einerseits die Lösung des Silbers *hemmen*, andererseits die Giftwirkung des Silbers auf die Bakterien erhöhen soll. Es wäre also hier — ähnlich wie bei der später zu besprechenden Salzhemmung — streng zu unterscheiden zwischen der Beeinflussung des *Lösungsvorganges* und der Wirkungsänderung des *gelösten* Metallions. Diese eigenartige von GOTTSCHALK festgestellte Förderung der bactericiden Wirkung des gelösten Silberions durch Sauerstoff nähert sich der Vorstellung HERZBERGs, der die oligodynamische Metallwirkung als einen *katalytischen* Prozeß auffaßt; hierbei sollen die Metallionen lediglich als Sauerstoffüberträger fungieren und deshalb unter anaeroben Verhältnissen völlig unwirksam sein. In ähnlicher Weise betrachtet SCHADE die oligodynamische Wirkung als eine Metallionenkatalyse, bei der die Wasserstoff- und Sauerstoffionen den eigentlichen desinfizierenden Faktor darstellen sollen (vgl. hierzu auch VALDIGUIÉ, LOEB, VAINDRACH). Demgegenüber stehen die Behauptungen von SÜPFLE und HOFFMANN, daß die *Metallsalze* ihre oligodynamische Wirkung unter aeroben und anaeroben Verhältnissen gleich gut entfalten können. Die Bedeutung des Sauerstoffs soll nach diesen Autoren lediglich darin liegen, daß er die Lösung des *gediegenen Metalles* im wäßrigen Medium ermöglicht; in gleicher Weise soll durch Sauerstoffzufuhr bei den *kolloidalen* Silberpräparaten die Fähigkeit zur Abspaltung freier Silberionen erhöht werden.

Auch zahlreiche praktische Beobachtungen, wie die Verstärkung der oligodynamischen Wirkung von Silberstiften (zur Wurzelfüllung) durch Boraxzusatz, oder die Verbesserung der oligodynamischen Wasserdesinfektion durch das oxydativ wirkende Cl (OLSZEWSKI) lassen den fördernden Einfluß des Sauerstoffs auf die Odw. erkennen.

Im Gegensatz zu der Wirkung oxydativer Substanzen ist die Veränderung der oligodynamischen Wirkung durch reduzierende Einflüsse bisher nur sehr wenig studiert worden. NORDENSON konnte beobachten, daß unter dem Einfluß

bestimmter Reduktionsmittel, ebenso unter der Wirkung von *ultraviolettem Lichte* und *Röntgenstrahlen* ional gelöstes Silber sich in *kolloidales Silber umwandeln* kann (vgl. auch SVEDBERG, EPHRAIM). Eine klare gesättigte Silber-salzlösung nimmt unter diesen Umständen einen deutlich braunen Farbton an. Eine solche Entionisierung der Silberlösung wäre gleichbedeutend mit einer starken Verminderung der oligodynamischen Wirkung, da dem kolloidalen Silber selbst keine, oder nur eine geringe bactericide Wirkung zukommt. Denn die vielfach behauptete, in vitro nachweisbare „oligodynamische“ Wirkung des kolloidalen Silbers¹ beruht, wie die Untersuchungen von BOHN, v. NEERGARD, SÜPFLE und HOFFMANN und anderen gezeigt haben, auf den in den einzelnen kolloidalen Silberpräparaten in mehr oder minder großer Anzahl enthaltenen *Silberionen*. Die oligodynamische Wirkung der kolloidalen Silberpräparate unterliegt daher im Organismus den gleichen hemmenden Einflüssen, wie jede beliebige andere ionendisperse Silberlösung. (Die günstige Wirkung des kolloidalen Silbers auf bestimmte infektiöse Prozesse ist nicht, wie ursprünglich angenommen wurde, auf einen direkten bactericiden Effekt des kolloidalen Ag, sondern in der Hauptsache auf seine Speicherung und Endothelaktivierung zurückzuführen. Nach ASCOLI und IZAR findet durch Einführung des kolloidalen Silbers in den lebenden Organismus eine allgemeine Stoffwechselsteigerung statt. Eine Kritik der kolloidalen Silbertherapie siehe bei E. COHN).

Wenn NORDENSONs Beobachtungen von der Entionisierung der (oligodynamischen) Silberlösungen unter Strahleneinfluß auch unter praktischen Verhältnissen von Bedeutung sind, so wäre hiermit ein wesentlicher, neuer Gesichtspunkt zur Erklärung bestimmter Inaktivierungsvorgänge gegeben.

Wir selbst konnten eine Beobachtung machen, die vielleicht im Sinne des eben geschilderten Inaktivierungsmodus zu deuten ist:

Ein stark silberhaltiges Badewasser, das nach der chemisch-quantitativen Ag-Bestimmung eine starke oligodynamische Wirksamkeit erwarten ließ, nahm plötzlich eine auffällige Trübung an und verlor praktisch jede bactericide Fähigkeit; aber nicht nur das, sondern es kam sogar zu einer bisher nicht beobachteten Keimvermehrung in dem Wasser, die wir auf eine Reizwirkung kleinster, unter der eigentlichen bactericiden Wirksamkeit liegenden Silbermengen bezogen (näheres darüber s. u.). Die Trübung war durch das vermehrte Bakterienwachstum allein nicht zu erklären. Auch war der mangelhafte oligodynamische Effekt nicht auf eine besondere Resistenz der Wasserkeime zurückzuführen, wie wir durch entsprechende Versuchsanordnung beweisen konnten. Ob die sonst unerklärliche Inaktivierung des Wassers tatsächlich auf einer kolloidalen Umwandlung des ional gelösten Ag zurückzuführen war, weiterhin, welche Umstände möglicherweise diesen Prozeß verursacht haben — diese Fragen müssen vorläufig unentschieden bleiben.

Es scheint uns notwendig, die Aufmerksamkeit auf diesen bisher wenig beachteten Punkt der Odw.² hinzulenken. Von den Autoren, die sich in letzter Zeit mit den Inaktivierungserscheinungen der oligodynamischen Wirkung befaßt haben, erwähnt lediglich JUNG die Bedeutung der kolloidalen Umwandlung ionisierten Silbers.

Die Wirkung der *Strahlen* auf die bactericide Wirksamkeit der Metalle hat auch sonst in der oligodynamischen Literatur verschiedentlich Beachtung gefunden. So behaupten DRZEWINA und BOHN, FÉLIPPE und MARTINS, daß

¹ Vgl. ASCOLI und IZAR, BERNHARD, BIASIOTTI, BÜRGI und LAUBENHEIMER, LA CAVA, CERNOVODEANU und STODEL (kolloides Hg), FOÀ und AGAZOTTI, JAKOBSON und LANGER, RISLER und PLANET, VOIGT, H. SCHMIDT, WEICHARDT und UNGER.

² Odw. = oligodynamische Wirkung.

inaktivierte oligodynamische Metalle unter dem Einfluß von Sonnenlicht, Ultraviolett- und Röntgenstrahlen ihre volle Aktivität wiedererhalten. Wir konnten uns in eigenen Versuchen nicht davon überzeugen. Weder ein inaktiviertes Silberblech, das in trockenem Zustande bestrahlt wurde, noch ein von Wasser bedecktes, nahmen trotz 1—2stündiger Einwirkung ultravioletten Lichtes irgendwelche bactericide Eigenschaften an. Ebenso wenig zeigte das Wasser, in dem das inaktive Silber während der Bestrahlung gelegen hatte, oligodynamische Eigenschaften.

Nach TREBITSCH soll es auch möglich sein, inaktive Silberstücke durch *Hochfrequenzströme* zu aktivieren. STEIN konnte diese Beobachtung nicht bestätigen.

Die Beeinflussung der oligodynamischen Wirkung durch bestimmte Salze, Säuren und Laugen — erst in neuerer Zeit in ihrer vollen Bedeutung erkannt — wurde von BULLOT, SPIRO, SAXL, DOERR, LEITNER, EGG und JUNG in eingehenden Arbeiten untersucht. Die Widersprüche der einzelnen Befunde erklären sich zum Teil aus der Tatsache, daß von den verschiedenen Forschern die oft im entgegengesetzten Sinne verlaufende Beeinflussung des Lösungsvorganges und die durch den gleichen Stoff hervorgerufene Veränderung des gelösten Metalles nicht genügend berücksichtigt wurde. Die Notwendigkeit, diese zwei Phasen streng von einander zu unterscheiden, ergibt sich aus dem bekannten Beispiel, daß die Löslichkeit von Quecksilber durch Kochsalzzusatz erhöht, andererseits gleichzeitig die bactericide Wirksamkeit des gelösten HgCl_2 herabgesetzt wird.

In gleicher Weise wird die Löslichkeit metallischen Kupfers in Kochsalzlösung durch Bildung von CuCl_2 gesteigert; dagegen wird, wie LEITNER zeigen konnte, die Wirksamkeit des in Lösung befindlichen Cu^{++} -Ions durch NaCl-Zusatz verringert.

Die Veränderung der Löslichkeit von metallischem Kupfer unter dem Einfluß verschiedener Elektrolyte ist nach SPIRO im wesentlichen durch die Natur des Anions in dem betreffenden Salze bestimmt. SPIRO unterscheidet dabei drei Klassen von Anionen mit folgenden Repräsentanten: 1. Rhodan-, Cyan- und Jodionen reduzieren das Cupriion zu Cuproion. 2. Halogenionen; alle Halogenide bilden mit Kupfer leicht Oxyhalogenide nach der Formel



3. Sulfit und Thiosulfat, aber auch die Halogenide speziell das Cl und Br-Ion bilden mit Cu leichtlösliche Komplexsalze.

Die *Auflösung* des Kupfers wird überall dort begünstigt, wo sich komplexe Ionen bilden können; auch eine Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration fördert die Lösung des Kupfers. Diese wird dagegen überall dort gehemmt, wo sich unlösliche Verbindungen bilden, die sich dem Kupfer auflagern und so eine Schutzschicht bilden können, welche die weitere Auflösung verhindert. Danach ist es verständlich, daß sich metallisches Kupfer leicht in Thiosulfat löst, nicht dagegen in Rhodankalium. Bei dem Natriumchlorid und -bromid wirken zwei entgegengesetzte Faktoren: 1. Bildung des unlöslichen Oxychlorids (Schichtbildung auf dem Kupfer), 2. Reaktionsverschiebung, vor allem aber die Bildung von leicht löslichen, komplexen, wenig dissoziierten Verbindungen. „Genau mit diesen Löslichkeitsverhältnissen des Kupfers geht auch die oligodynamische Wirkung einher“. Diese Behauptung SPIROS besteht nach der heutigen Auffassung von der ausschließlichen Wirksamkeit des ional gelösten

Kupfers nicht mehr zu Recht. Den komplexen Verbindungen, in denen das Kupfer in dem anionischen Komplex versteckt ist, kommt nach den Untersuchungen von EGG und JUNG und LEITNER (s. u.) keine oder nur eine geringe oligodynamische Wirksamkeit zu. EGG und JUNG zeigten, daß bei Silberlösungen, die sich in dieser Hinsicht ganz analog wie die Kupferlösungen verhalten, die oligodynamische Wirksamkeit durch Cyankaliumzusatz aufgehoben wird. Hierbei findet keine Verringerung des gelösten Silbers, wohl aber eine Entionisierung und gleichzeitig eine Inaktivierung des oligodynamischen Wassers statt. Komplizierter liegen allerdings die Verhältnisse, wenn das ionenspendende Metall im Kontakt mit der Flüssigkeit bleibt und durch Bildung der leichtlöslichen Silbercyanidverbindungen immer wieder neues Metall in Lösung geführt wird. Hierbei ist die bereits oben geforderte Unterscheidung zwischen der Beeinflussung des Lösungsvorganges und der Veränderung des gelösten Metalles zu berücksichtigen. Diese Unterscheidung gilt in gleicher Weise auch für die von SPIRO beobachtete Wirkungshemmung oligodynamischer Kupferwässer durch Kochsalzzusatz¹. Es soll nach SPIRO zwischen den Cu und Cl-Ionen ein ionaler, d. h. ein echter Antagonismus bestehen; dieser Antagonismus ist aber nach dem oben Gesagten nur für den Fall des Abgußversuches, d. h. bei Trennung des ionenspendenden Metalles von der Flüssigkeit, zutreffend².

Neben dem *Antagonismus* kann noch nach SPIRO, bei der Wirkungsabschwächung oligodynamischer Kupferwässer durch NaCl-Zusatz, auch ein *Antiergismus* eine Rolle spielen. Diese Unterscheidung zwischen Antagonismus und Antiergismus hat zum Verständnis oligodynamischer Hemmungsversuche wesentlich beigetragen. Aus diesem Grunde sei an dieser Stelle die Bedeutung dieser Begriffe nach den SPIROSCHEN Vorstellungen ausführlicher wiedergegeben. SPIRO unterscheidet 1. den echten oder Ionenantagonismus; bei diesem wird die Wirksamkeit des einen Stoffes durch den anderen direkt geändert. Beide Stoffe wirken direkt aufeinander. Echte antagonistische Reaktionen sind solche, bei denen die beiden Antagonisten aus der Lösung ausscheiden, sei es daß sie beide eine unlösliche Verbindung geben oder daß sie in eine nicht dissoziierte Verbindung übergehen. Der echte Antagonismus beruht auf einer Entionisierung. 2. Zum Unterschied hierzu besteht der Pseudoantagonismus, besser als Antiergismus bezeichnet, darin, daß sich zwei Stoffe in bezug auf einen dritten verdrängen: Änderung des physikalischen Gleichgewichtes, bzw. der Massenwirkung.

Für den speziellen Fall des Kupferkochsalzantiergismus denkt SPIRO an eine gegenseitige Verdrängung der Cu- und Na-Ionen bei Eiweißstoffen mit Säurecharakter und bei Phosphaten. Möglicherweise wird auch die Aufnahmefähigkeit der Zellen für Kupfer durch die Einwirkung verschiedener Salze verändert, wobei die bekannte Adsorptionsverschiebung durch die Wirkung verschiedener Anionen eine Rolle spielen mag. Diese von SPIRO nur als Hypothese geäußerte Anschauung konnte von LEITNER durch klare Versuche gestützt werden.

¹ SAXL fand im Unterschied zu SPIRO eine Förderung der oligodynamischen Wirkung durch Kochsalzzusatz.

² Nach HAUSMANN tritt in den *Kupferkontaktwässern* (SPIRO) „die stets vorwärts schreitende Lösung des metallischen Kupfers gegenüber der Bildung inaktiver Komplexsalze in den Vordergrund“. (Vgl. auch HÄNDEL und SEGALL.)

LEITNER untersuchte den Einfluß verschiedener Salze auf oligodynamisch wirksame *Abguß*-Wässer, eine Versuchsanordnung, die allein die exakte Beantwortung seiner Fragestellung ermöglichte.

Er konnte dabei unter den verschiedenen Salzen nach Art ihrer Beeinflussung der oligodynamischen Wirkung drei Gruppen von sogenannten Hemmungskurven unterscheiden.

Zu der *ersten Gruppe* gehören KCl, NaCl, NH_4Cl , CaCl_2 , MgCl_2 , MgSO_4 , also die Salze starker Säuren. Bei diesen tritt eine Verminderung der oligodynamischen Wirkung ohne eine Verringerung der *freien* Ionenzahl auf, wie sich aus den Leitfähigkeitsmessungen eindeutig ergab. Die *zweite Gruppe*, zu der Kaliumoxalat, Kaliumcitrat und Ammoniumoxalat gehören, zeigen ein Hemmungskurvenbild, das dem der Ferrocyanalkaliumhemmung der Kupfersalze durchaus analog ist. Diese Salze beeinträchtigen durch *Komplexsalzbildung* die oligodynamische Wirkung. Dementsprechend findet sich hier bei den elektrometrischen Messungen auch eine herabgesetzte Leitfähigkeit, deren Größe ja vorwiegend von der Zahl der in der Lösung befindlichen freien Ionen bestimmt wird. Die dritte Gruppe, zu der die Salze starker Laugen und schwacher Säuren gehören, also CH_3COONa , K_2CO_3 , Na_3PO_4 (diese Salze sind in dissoziiertem Zustande schwache Laugen), üben überhaupt keinen Einfluß auf die oligodynamische Wirkung aus.

Dieser letzte Umstand, der Mangel der Hemmungswirkung bei alkalisch reagierenden Salzen lenkte die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration für die Beeinflussung der oligodynamischen Wirkung. Dabei zeigte sich, daß die Säuren schon in hohen Verdünnungen die oligodynamische Wirkung hemmen (Salzsäure und Essigsäure).

Durch direkte Messung der Silberionenkonzentration auf potentiometrischem Wege konnte von LEITNER gezeigt werden, daß die Hemmungswirkung der Essigsäure *nicht* auf einer Herabsetzung der Ag-Ionenkonzentration beruht. Für die Säuren und Neutralsalze (1. Gruppe s. o.) mußte also, *da keine Verminderung der Metallionenkonzentration* nachweisbar ist, ein *Elektrolyteinfluß sui generis mit dem Angriffspunkt am Bacterium* selbst als Wirkungsursache angesehen werden. Für den Wirkungsmodus dieser Stoffe gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten: Entweder es bewirkt der Elektrolytzusatz, daß vom Bacterium weniger Metallionen aufgenommen werden, oder es wird durch den Elektrolyten die Widerstandsfähigkeit des Bacteriums gegen das Metallgift erhöht. Durch elektrometrische Messung der Agionenkonzentration ließ sich die Frage dahin entscheiden, daß Säure-, bzw. Salzzusatz die *Bindung* von Metallionen *an das Bacterium herabsetzt*.

LEITNERs Ansicht von der Säurehemmung der oligodynamischen Wirkung wird von JUNG, der auf eine Stellungnahme zu den LEITNERschen Befunden verzichtet, dahin eingeschränkt, daß nur bestimmten Säuren eine solche Hemmungswirkung eigen sein soll. So soll speziell die Essigsäure den bactericiden Effekt der Metallionen stark herabsetzen können, während andere verdünnte Säuren, wie die Salzsäure, die oligodynamische Wirkung steigern sollen. Schwefelsäure zeigte in JUNGS Versuchen wechselnd fördernde oder hemmende Eigenschaften. Ebenso soll nach JUNG die Beeinflussung der Odw. durch verschiedene Laugen wechselnden Charakters aufweisen (Natronlauge: Hemmung; Ammoniumhydroxyd und Kalilauge: ohne wesentlichen Einfluß). PICHLER und WÖBER

behaupten in Übereinstimmung mit LEITNER, daß die Kationenadsorption *allgemein* durch Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration herabgedrückt wird. Die Erklärung dafür (beim CuSO_4) sehen PICHLER und WÖBER in einer Verringerung der Ionisation des Salzes. In entsprechender Weise fand ANDRESEN, daß die wachstumshemmende Wirkung des Silberions um so beträchtlicher ist, je mehr die Alkalität des Mediums steigt.

Während LEITNER bei der Salzhemmung der oligodynamischen Wirkung die Natur des Salzkations relativ wenig berücksichtigt, sprechen SPIRO und JUNG dieser Größe eine sehr wesentliche Bedeutung zu. Am stärksten soll die Silberwirkung durch das Magnesiumion gehemmt werden, wobei JUNG einen besonderen, wachstumstimulierenden Einfluß des Magnesiums auf das Bacterium beobachten zu können glaubte. Dem Magnesium reißen sich mit abnehmender Hemmungsfähigkeit an: das Natrium-, Calcium- und schließlich das Kaliumion.

*Die Bindung der Metallionen an die Bakterien erfolgt durch einen adsorptiven Vorgang*¹. Die Bedeutung dieses Prozesses für das Wesen der oligodynamischen Wirkung wurde zum ersten Male von K. SPIRO klar formuliert. Aber auch schon NÄGELI erfaßte in seiner klassischen Arbeit, die in ihrer erstaunlichen Prägnanz und Vollständigkeit der Problemstellung immer wieder überrascht, das Wesen des adsorptiven Vorganges, wenngleich von ihm der Ausdruck „Adsorption“ in diesem Zusammenhange nicht gebraucht wird.

Eine große Anzahl von hemmenden Substanzen, deren Wirkung — wie wir später auseinandersetzen werden — im wesentlichen durch ihre „Adsorptionsverdrängung“ (s. u.) zu erklären ist, war NÄGELI bereits bekannt. Er unterschied unter diesen Stoffen folgende Gruppen: 1. *Unlösliche Körper* wie Schwefel (in Stangenform oder Schwefelblumen), Kohlenstoff (Graphit, Ruß, Koks, Steinkohle, Torf) und einige Superoxyde wie Braunstein. 2. *Neutrale oder fast neutrale organische Verbindungen* wie Stärkemehl, Cellulose, Filtrierpapier, Baumwolle, Leinwand, Holz, Seide, Wolle, Stearinsäure, Paraffin und schließlich organisierte Lebewesen, wie die Algenzellen selbst, 3. „*Micellarlösliche*“ Stoffe oder, wie wir heute sagen würden, kolloidallösliche Stoffe wie Gummi, Dextrin, Leim und Eiweiß; die chemisch nahe verwandten molekularlöslichen Stoffe wie Zucker zeigen dagegen nach NÄGELI keine oder nur sehr geringe hemmende Eigenschaften.

Stoffe mit großer Oberfläche besitzen ganz allgemein starke *adsorptive* Eigenschaften. Die durch sie hervorgerufene Hemmung der oligodynamischen Wirkung beruht darauf, daß sie dem Erfolgsobjekt, mag es sich um Algen oder Bakterien handeln, die schädigenden Metallionen entziehen. Bei der Wirkung der kolloidalen Hemmungsstoffe haben wir zwei Prozesse zu unterscheiden, die im Einzelfall schwer von einander zu trennen sind. Hier sind neben der *adsorptiven Bindung* der Metallionen auch noch *chemische Reaktionen* zwischen Metallion und Molekülkomplex von Bedeutung. Die wichtigsten Stoffe, bei denen diese Verhältnisse in Betracht kommen, sind die Eiweißkörper, deren hemmender Effekt auf die oligodynamische Wirkung in den grundlegenden Arbeiten von v. NEERGARD eingehend behandelt ist. Auf die Bedeutung des hemmenden Einflusses der Eiweißkörper wurde auch schon in den älteren Arbeiten von FICKER, ISRAEL und KLINGMANN hingewiesen.

¹ Ausführlicher s. IV. Abschnitt. Vgl. auch PICHLER und WÖBER, BECHHOLD, RENNER, SCHOELLER und HECK.

VON NEERGARD konnte zeigen, daß die Silberionen nach dem Verlauf der FREUNDLICHschen Adsorptionsisotherme an die Albumine gebunden werden, während die Globuline fast unbeteiligt sind. Die Stärke der Adsorption des Silbers an dem Albuminanteil des Eiweißes ist im physiologischen Milieu im wesentlichen mitbestimmt durch die Konzentration des im Serum enthaltenen Kochsalzes (vgl. hierzu auch GROS, BERNHARD, MÖLLER).

Die Menge des an das Eiweiß reversibel gebundenen Silbers hängt danach einmal ab von der *Adsorptionskraft* des betreffenden *Albumins* — quantitativ faßbar durch die Adsorptionsisotherme —, zum anderen von der *Komplexbkonstante*, d. h. demjenigen Faktor, der das Verhältnis von dissoziiertem und undissoziiertem, komplexem Natriumsilberchlorid, kennzeichnet. Nur bei lockerer Komplexbindung des Silbers, wie dies z. B. beim Natriumsilberchlorid der Fall ist, vermögen die adsorptiven Kräfte, welche das Silberion an das Bakterieneiweiß binden, das Übergewicht zu erlangen, und das Ag aus seiner komplexen Salzbindung zu befreien. Den komplexen, molekular gelösten Silbersalzen mit fester Bindung des Ag im anionischen Komplex, z. B. Kaliumsilbercyanid, kommen nach v. NEERGARD und DOERR nur sehr geringe bactericide Eigenschaften zu (s. o.). Das Schicksal einer in den Organismus eingeführten ionisierten Ag-Verbindung gestaltet sich nach v. NEERGARDs Vorstellung so, daß zunächst die Silberionenkomplexe als Natriumsilberchlorid gebunden werden. Diese Verbindung hat eine verhältnismäßig große Neigung, in ihre Bestandteile zu zerfallen. Die Albumine reißen die freiwerdenden Silberionen an sich. Um das fest definierte Gleichgewicht zwischen komplex gebundenen Silber- und freien Ag-Ionen auszugleichen, müssen neue Teile des Komplexsalzes unter Bildung freier Silberionen zerfallen, und zwar so lange, bis die adsorptiven Kräfte des Albumins erschöpft sind. Möglicherweise können auch die Komplexionen als solche an das Eiweiß adsorbiert werden. Der Endeffekt, nämlich die Verarmung der Lösung an ionisierbarem Silber, wäre der gleiche.

Die starke Hemmung der bactericiden Wirkung wird deutlich durch den Vergleich der Silbernitratmengen, die zu vollem desinfektorischem Effekt in destilliertem Wasser und im Serum notwendig sind. Der desinfektorische Grenzwert des Silbernitrats liegt in destilliertem Wasser bei einer Verdünnung von 1: 5 000 000, im Serum bei einer Verdünnung von 1: 80 000, also einem Werte, der im Blut niemals erreicht werden kann¹.

Da die Bindung des Silbers an die Albumine mit größerer Kraft erfolgt als an die Bakterien, sind die Aussichten einer Therapie durch lösliche Silbersalze vorläufig sehr gering. Das Ziel weiterer Forschungen wäre der Versuch, durch Zusatz dritter Substanzen die Stärke der Silberadsorption an das Eiweiß zugunsten der Bakterien zu verschieben („Adsorptionsverdrängung“) bzw. durch bestimmte andere Stoffe die Adsorptionskraft der Bakterien zu erhöhen (WIEGENER). Beide Prozesse faßt man unter dem Begriffe der „Adsorptionsverschiebung“ zusammen.

In ähnlicher Weise wie die Eiweißstoffe wirken die zahlreichen in der NÄGELI-schen Zusammenstellung (s. o.) angeführten Substanzen. Kohle, Leinenstoffe, Wolle, Gummi usw. entziehen, wenn in genügend großer Menge vorhanden,

¹ Die Höhe der im Blut erreichbaren maximalen Silberionenkonzentration ist im wesentlichen durch die Konzentration der Chlorionen bestimmt und beträgt, wie in entsprechenden anorganischen Nährlösungen nach v. NEERGARD etwa 1×10^{-9} .

den Bakterien (resp. Algen) die wirksamen Silberionen. Es ist ohne weiteres verständlich, daß in gleicher Weise lebende und tote Organismen durch *Adsorptionsverdrängung* die oligodynamische Wirkung herabsetzen können. Bei Anwesenheit von großen Bakterien- oder Algenmengen bleiben die einer oligodynamischen Lösung frisch zugesetzten Lebewesen gänzlich unbeeinflusst. Die oligodynamische Wirkung ist erschöpft (NÄGELI, BAIL).

Eine Tatsache, die mit den Adsorptionsvorgängen im engsten Zusammenhange steht und die in der Geschichte der Oligodynamielehre eine große Rolle gespielt hat, verdient aus diesem Grunde eine eingehendere Besprechung: es handelt sich um die von NÄGELI beobachtete eigenartige „Aktivierung“ der gläsernen Gefäßwände durch die oligodynamischen Wässer. Das „rätselhafte“ Phänomen besteht darin, daß Gefäße, die längere Zeit mit einem oligodynamischen Wasser in Kontakt geblieben sind, selbst oligodynamische Fähigkeiten annehmen, die sie einem neu eingefüllten Wasser mitteilen können (v. NÄGELI, SAXL, v. LINDEN, MYLIUS und FÖRSTER u. a.). v. NÄGELI erklärt diesen Vorgang folgendermaßen:

„. Kommt ein Stück Kupfer in reines Wasser, welches etwas Sauerstoff oder etwas Kohlensäure enthält, so trennen sich langsam aber stetig Kupferteilchen los, welche sich im Wasser verteilen und von denen ab und zu einzelne an die Wandung des Gefäßes anstoßen und daran hängen bleiben. So muß nach Maßgabe, als die Lösung konzentrierter wird, auch die Zahl der an der Wandung haftenden unlöslichen Kupferteilchen zunehmen. Wenn der Sättigungsgrad erreicht ist, so kann eine Zeitlang noch ein Lösungsprozeß an dem Kupferstück fort dauern, indem aus der Lösung mehr Teilchen an der Gefäßwandung sich anlegen, als von derselben in die Flüssigkeit zurückkehren. Zuletzt stellt sich ein Gleichgewichtszustand in der Weise ein, daß der Kupferüberzug in der Wandung ebensoviel Moleküle aus der gesättigten Lösung empfängt, als er an dieselbe abgibt.“

Auch die gleichartige Aktivierungsfähigkeit schwer- und leichtlöslicher Metallsalze weiß NÄGELI in befriedigender Weise zu deuten. Er konnte feststellen, daß man die oligodynamische Wirkung von (mit Kupferwasser) aktivierten Gläsern durch Salzsäurebehandlung vernichten kann und bezog diese Erscheinung auf eine Überführung des an der Wand niedergeschlagenen schwerlöslichen Kupferoxydhydrates in das leicht wasserlösliche Kupferchlorid. Trotzdem fand er auch eine starke Glaswandaktivierung durch CuCl_2 . In dieser Tatsache schien ein Widerspruch zu liegen, den NÄGELI durch folgende Überlegung zu lösen vermochte.

„. Wenn eine Lösung sich in einem Gefäß befindet, so legen sich die Moleküle an die Wand und bilden einen Belag. Die Mächtigkeit des letzteren, d. h. die Zahl der an der Flächeneinheit befindlichen Moleküle hängt ab von der Verwandtschaft der Gefäßwandung zur Substanz des gelösten Stoffes, von der Verwandtschaft desselben zum Wasser oder dem Grade seiner Löslichkeit und von der Konzentration der Lösung. Von der Verwandtschaft des Stoffes zur Substanz der Gefäßwandung wissen wir nichts; wir können aber vermuten, daß Kupferoxydhydrat, Kupferchlorid, salpetersaures Kupfer sich gegenüber von Glas ziemlich ähnlich verhalten. Was die Verwandtschaft zum Wasser betrifft, so muß aus Lösungen gleicher Konzentration um so mehr sich an die Wandung anlegen, je geringer die Löslichkeit ist. Was endlich den Konzentrationsgrad der Lösung anlangt, so muß von derselben Verbindung eine um so größere Zahl von Molekülen sich an die Wandung anlegen je konzentrierter die Lösung ist. . . .“

Die Untersuchungen von LINDENS, die in den aktivierten Glaswänden das adsorbierte Metall chemisch quantitativ nachweisen konnte, stellen eine Bestätigung der NÄGELISCHEN Theorien dar. Besonders aufschlußreich für das Verständnis der Glasaktivierung waren die von FREUNDLICH und SÖLLNER

geäußerten Vorstellungen von der Permutitstruktur der Glasgefäße. Nach diesen Autoren soll es in den oligodynamischen Silberwässern zu einem „Austausch“ zwischen dem Ag-Ion und den Alkalimetallen der Silicate (in der Gefäßwandung) kommen. (Vgl. auch TRAUBE-MENGARINI und SCALA.)

Gegenüber den mannigfaltigen Hemmungsfaktoren, welche die oligodynamische Wirkung zunichte machen können, ist die Zahl der *fördernden* Einflüsse *gering*. Als wesentlichstes Moment ist dabei die Beobachtung eines bestimmten *Temperaturoptimums* zu berücksichtigen. NÄGELI konnte bei seinen Algenversuchen beobachten, daß die charakteristischen, oligodynamischen Absterbeerscheinungen bei *höherer* Temperatur schneller auftraten als bei niederer. Das gleiche Gesetz gilt auch für die oligodynamische Beeinflussung der Bakterien, wie aus den Arbeiten von ISRAEL und KLINGMAN, KONRICH und GOTTSCHALK hervorgeht. Die Behauptung von DEGKWITZ und SALMONY, daß die oligodynamische Wirkung der Katadynsilberpräparate sich bei niederer und hoher Temperatur gleich schnell vollziehe, hat bisher keine Bestätigung gefunden.

Für die Beschleunigung der oligodynamischen Prozesse bei erhöhter Temperatur spielt im Kontaktversuch die schnellere Lösung des Metalles eine entscheidende Rolle; weiterhin wird auch die Reaktionsgeschwindigkeit zwischen Metallion und Bakterienzelle erhöht (Beschleunigung chemischer Prozesse bei höherer Temperatur)¹.

Wird die oligodynamische Metallwirkung unter verschiedenen Temperaturbedingungen auf beimpften Nährböden geprüft, so spielt unter Umständen neben der beschleunigten Diffusion des Metalles das erhöhte Bakterienwachstum eine konkurrierende Rolle, so daß der Endeffekt als eine Resultante beider, im entgegengesetzten Sinne bedeutsamen Vorgänge zu werten ist. Aus den individuellen Eigentümlichkeiten der verschiedenen Bakterien, Metalle und Nährsubstrate ergibt sich, daß für jeden Fall ein bestimmtes *Temperaturoptimum* angenommen werden muß.

Die Bedeutung des *Zeitfaktors* wird im nächsten Abschnitt bei Besprechung der Frage „Hemmung des Wachstums oder Abtötung der Bakterien“ zu erörtern sein.

Die Abhängigkeit der oligodynamischen Wirkung blanker Metalle von der *Größe der aktivierenden Oberfläche* wurde von ISRAEL und KLINGMANN, STRECK, GOTTSCHALK, DEGKWITZ u. a. untersucht. Da die bactericide Wirkung blanker Metalle durch die Lösung der an ihrer Oberfläche haftenden Salzverbindungen bedingt wird, ist eine Beschleunigung der oligodynamischen Wirkung durch eine Vergrößerung der Metalloberfläche ohne weiteres verständlich. Wesentlich ist dabei weiterhin das Verhältnis von aktivierender Metallfläche zum Wasservolumen. STRECK fand, daß bei proportionaler Vergrößerung der Metalloberfläche und der Wassermenge die Sterilisationsdauer innerhalb weiter Grenzen konstant bleibt. Die oligodynamische Wirkung einer Kupferfolie ist nach STRECK um so stärker, je „kleiner die Wasserfläche, je größer die Kupferfolie und je länger die Einwirkungsdauer ist“. GOTTSCHALK konnte feststellen, daß selbst eine mäßige Verkleinerung der Metalloberfläche (bei konstantem

¹ Über die eigenartige Abhängigkeit der Adsorptionserscheinungen vom Temperaturfaktor vgl. FREUNDLICH: Capillarchemie.

Wasservolumen) die Sterilisationsdauer wesentlich verlängern kann, wogegen eine relativ starke Erhöhung der *Keimzahl* (bis 1000fach) den Ablauf des oligodynamischen Prozesses nur in geringem Maße hemmend beeinflusst. (Vgl. LANGE: Keimmenge und Desinfektionserfolg.)

Zum Schlusse sei noch ein oligodynamisches Phänomen erwähnt, das wegen der eigenartigen *günstigen* Beeinflussung des Bakterienwachstums durch kleinste Metallspuren von jeher Interesse erweckt hat. Es handelt sich hierbei um die von LÖHNER und von SAXL beschriebene Erscheinung des „Randwulstes“: am Rande des keimfreien Hofes einer mit einem Kupfer- oder Silberstück beschickten, beimpften Agarplatte findet sich häufig eine Zone gesteigerten Bakterienwachstums mit besonders großen, saftigen Kolonien. In sehr instruktiver Weise konnte FRIEDBERGER dieses Phänomen an Leuchtbakterien demonstrieren, bei denen die „Randwulstbildung“ unter Umständen mit einer lokalen Erhöhung der Leuchtkraft verbunden ist¹.

Die Erscheinung des „Randwulstes“ hat zwei Erklärungen erfahren, von denen die eine (LÖHNER) behauptet, daß der Randwulst als Reizerscheinung durch die Wirkung kleinster Metallmengen aufzufassen sei; dieser Anschauung schlossen sich auch SÜPFLE und SEIFFERT an, die diese Reizerscheinung als einen Sonderfall des ARNDT-SCHULTZschen Gesetzes deuteten. (Nach SCHUMACHER beruht die Reizwirkung der Metallionen auf einer katalytischen Beschleunigung oxydativer Zellprozesse.) Andere Autoren (COBET und VAN DER REIS) erklärten das erhöhte Bakterienwachstum damit, daß am Rande des unbewachsenen Feldes ein Überfluß von Nährstoffen bestehe, der gewissermaßen zu einer Mästung der benachbarten lebensfähigen Bakterien führe. Der eine von uns (N.) hat bereits 1906, bei Besprechung des Intensivwachstums von Bakterien an der Wachstumsgrenze, die Bedeutung des lokalen Nährstoffüberschusses und die Reizwirkung kleinster Giftmengen hervorgehoben.

Mitunter kann man, wie wir uns selbst überzeugten, eine dem inneren Randwulst konzentrisch verlaufende zweite und dritte äußere Reizzone beobachten, während die dazwischen gelegenen Abschnitte Kolonien mittlerer Größe zeigen. Diese Erscheinung erinnert an das Bild der LIESEGANGSchen Ringe und spricht dafür, daß die *diffundierenden* Metallionen die wesentlichste Rolle bei dem Zustandekommen des Randwulstes spielen, d. h. daß also hier der *Reizwirkung* der Ionen die entscheidende Bedeutung zukommt. Nach KRUSE ist die stimulierende Wirkung kleinster Giftmengen so zu erklären, daß die Zelle das schädigende Agens durch eine Gegenreaktion neutralisiert, die mit einer Steigerung des Gesamtstoffwechsels einhergehen soll. In ähnlicher Weise vertreten EULER und LINDNER die Auffassung, daß die Produktion von Schutzstoffen oder entgiftenden Oxydationskatalysatoren, als Abwehrmaßnahme der Zelle gegen kleinste Gift Dosen, mit einer allgemein erhöhten Lebenstätigkeit der Zelle verknüpft ist (zitiert nach SEIFFERT).

Auch unabhängig von der Randwulstbildung ist gelegentlich eine Steigerung des Bakterienwachstums durch oligodynamische Einflüsse beobachtet worden. LEITNER fand, daß kleinste Dosen von Kupferoxyd in einem praktisch nährstofffreien Medium, wie destilliertem Wasser, deutlich wachstumsfördernde Erscheinungen aufweisen können; hierbei muß es sich um eine reine Metall-

¹ Vgl. auch K. A. JENSEN: Z. Hyg. 105, 271 (1926).

reizwirkung handeln, da eine Wachstumsförderung durch Nährstoffanreicherung nicht in Frage kommen kann. In ähnlicher Weise beobachtete DEMETER bei seinen Milchkatadynisierungsversuchen (s. u.) in gewissen Fällen eine lebhaftesteigerung des Bakterienwachstums¹.

Die Reizwirkung der oligodynamischen Metalle ist von besonderer praktischer Bedeutung, weil überall dort, wo die Inaktivierungsfaktoren nicht mit Sicherheit ausgeschaltet werden können, die Metallionenkonzentration gelegentlich den Grenzwert erreichen kann, bei dem die desinfizierende Wirkung in das Gegenteil umschlägt. Dieser Gefahrenfaktor ist bei allen oligodynamischen Desinfektionsprozessen in Rechnung zu ziehen.

E. Theorie des Wirkungsmechanismus der gelösten Metalle, unter besonderer Berücksichtigung der oligodynamischen Metallwirkung auf Bakterien.

Welche Vorgänge spielen sich am Bacterium bei der oligodynamischen Metallwirkung ab?

Wir haben bereits die Bedeutung der Adsorption für den Einfluß der verschiedenen Hemmungsfaktoren kennen gelernt und dabei eine adsorptive Bindung des Metallionens an das Bacterium vorausgesetzt, ohne auf die spezielle Art dieser adsorptiven Bindung und die darauffolgenden sekundären Veränderungen im Zellmechanismus näher einzugehen.

Man unterscheidet bei der Adsorption von Elektrolyten drei verschiedene Grundtypen (HÖBER, FREUNDLICH):

1. die Äquivalentadsorption, 2. die Austauschadsorption, 3. die elektrostatische oder polare Adsorption (Näheres s. bei FREUNDLICH, HÖBER, NERNST, KRAUT). Die Adsorption des Adsorbats an das Adsorbens verläuft in Form der sog. Adsorptionsisotherme (FREUNDLICH). „Aus der FREUNDLICHschen Exponentialgleichung ergibt sich für die Adsorption im Gegensatz zur Lösung nicht ein linearer Verlauf, sondern eine annähernd parabolische Abhängigkeitsfunktion, derart, daß gerade bei Anwendung geringer Konzentrationen des Adsorbens und ebenso des Adsorbendums sehr starke Wirkungen erzielt werden, während umgekehrt bei Anwendung größerer Quantitäten die Effekte nur gering sind“ (SPIRO). SPIRO fand bei seinen Versuchen über die Bindung von Kupfer an Eiweißstoffe (Wittepepton, Milch u. a.), daß diese Bindung nach Art einer Adsorptionsisotherme verläuft; auch für die Bindung des Kupfers durch die Bakterien nimmt er ein gleiches Verhalten an, wobei die Adsorption nur als ein primärer Vorgang zu gelten hat, der die eigentliche chemische Reaktion zwischen dem Metall und der Bakterienzelle einleitet („Chemoadsorption“ s. BLÜH und STARK).

Nach den Vorstellungen von N. LEITNER muß es sich bei diesen Adsorptionsvorgängen um eine *polare* Adsorption handeln, um diejenige Art der Adsorption also, bei der vorzugsweise elektropositiv bzw. elektronegativ geladene Ionen an das Adsorbens gebunden werden. Zu dieser Auffassung kam LEITNER auf

¹ Vgl. auch die bei anderen Gelegenheiten beobachteten *Metallreizwirkungen*, wie sie von GARDELLA, HOTSCHKISS, HÜNE, JENSEN, BIERNATZKI, SCHUMACHER und WALBUM festgestellt wurden.

Grund seiner Versuche über die Hemmung der oligodynamischen Wirkung durch bestimmte Salze und Säuren (s. o.): da die gelösten Metallsalze unter dem Einfluß von Kochsalz (bzw. Säure) keine Dissoziationsrückdrängung in der Lösung erfahren, so muß man als Ursache für die Hemmung eine veränderte Aufnahmefähigkeit des Bacteriums für das Metallion verantwortlich machen. Nach NORTHROP und DE KRUIF sind die Bakterien Träger einer bestimmten elektrischen Ladung von genau meßbarer Größe. Die Größe dieser Ladung kann durch bestimmte Elektrolyten gesteigert oder herabgesetzt werden, ebenso auch ganz allgemein durch Säurezusatz erhöht, durch Laugenzusatz verringert werden. Je stärker elektronegativer die Bakterienladung ist, um so größer wird ihre Avidität zur Aufnahme der elektropositiv geladenen Metallionen sein. Demnach sinkt bei einer durch Säure oder Kochsalz herabgesetzten Bakterienladung die Aufnahmefähigkeit der Bakterien für Metallionen und somit die oligodynamische Wirkung. Eine andere Erklärungsmöglichkeit für die Salzhemmung der Odw. bestünde darin, daß der Elektrolytzusatz die Widerstandskraft des Bacteriums gegen das giftige Metallion steigert. Durch Leitfähigkeitsmessungen konnte aber gezeigt werden, daß der *Elektrolytzusatz die Menge der vom Bacterium adsorbierbaren Metallionen* herabsetzt, so daß die Hilfsvorstellung von der erhöhten „Giftfestigkeit“ der Bakterien entbehrlich ist. Eine entsprechende Verstärkung der oligodynamischen Wirkung durch Laugenzusatz, die wegen Erhöhung der elektronegativen Bakterienladung zu erwarten gewesen wäre, konnte LEITNER nicht regelmäßig feststellen (zum Teil unveröffentlichte Versuche). Das gelegentliche Ausbleiben der Wirkungsverstärkung durch Laugenzusatz muß daher in anderen Ursachen als der polaren Adsorption zu suchen sein, wofür die LEITNERSche Theorie zu Recht bestehen soll. Möglicherweise kommen durch die Laugenwirkung kolloidchemische Oberflächenveränderungen am Bacterium zustande, die der Tendenz zur erhöhten Metallionenaufnahme entgegenwirken. Es sei in diesem Zusammenhange auf die von NERNST und FREUNDLICH betonten Beziehungen zwischen *Adsorption* und *Quellung* hingewiesen, die besonders in Elektrolytgemischen sich geltend machen.

Während die rein adsorptiven Prozesse mit Hilfe physikalischer Methoden einige Klärung erfahren haben, ist über den eigentlichen chemischen Vorgang, der sich zwischen dem adsorbierten Metallion und der Bakteriensubstanz abspielt, so gut wie nichts bekannt. In Analogie zu der in vitro nachweisbaren Eiweißdenaturierung durch Cu^{++} und Ag^+ (s. u.) ist vielleicht an eine Überführung des Bakterieneiweißes in eine mit den Lebensvorgängen dauernd nicht vereinbare Phase zu denken: Verschiebung des Sol- in den Gelzustand, Ausflockung von Metallalbuminaten o. ä. GUTSTEIN denkt im Gegensatz dazu mehr an eine Reaktion zwischen den Phosphatiden der Zellmembran und den Metallionen, wobei je nach der größeren oder geringeren Lipoidlöslichkeit des betreffenden Metalles eine stärkere oder schwächere Wirkung zu erwarten wäre¹.

¹ *Anmerkung bei der Korrektur:* Nach VIGNATI und SCHNABEL [Zbl. Bakter. I Orig. 109, 464, 475 (1928)] reagieren die Kupferionen vorwiegend mit den Proteinen der Bakterienleibessubstanz; es kommt hierbei zunächst zu komplexen Eiweißmetallverbindungen, einem Prozeß, der anfangs durch Natriumthiosulfat- bzw. -sulfatzusätze wieder rückgängig gemacht werden kann. Erst bei längerer Einwirkung des Metalles ist der Vorgang irreversibel. Auf Grund sehr instruktiver nephelometrischer Untersuchungen lehnen die Verfasser eine reine oberflächliche, adsorptive Bindung der Metallionen ab und machen eine *tiefgreifende* koagulierende Wirkung der Kupfersalze wahrscheinlich. Allerdings beziehen sich alle diese

An dieser Stelle verdient auch die oben nur kurz gestreifte Theorie HERZBERG's etwas ausführlicher erörtert zu werden. HERZBERG unterscheidet bei der bactericiden Wirkung von Hg, Cu und Kollargol zwischen einer *Metallgiftwirkung* und einer katalytisch durch kleinste Metallmengen vermittelten *Sauerstoffwirkung*; diese allein ist (nach HERZBERG) als die eigentliche oligodynamische Wirkung zu bezeichnen. Auf Grund seiner Versuche über die bactericide Wirkung der genannten Metalle unter anaeroben Verhältnissen kommt HERZBERG zu der Überzeugung, daß die keimtötende Wirkung der an die Zellwand adsorbierten Metallionen die Gegenwart von Sauerstoff zur Voraussetzung hat. PAUL, BIRSTEIN und REUSS zeigten, daß die Widerstandsfähigkeit von Staphylokokken in Sauerstoffgemischen mit steigendem Partialdruck des Sauerstoffes sinkt, was die genannten Autoren auf Grund einer These von VANT'HOFF auf das Vorhandensein von *atomarem* Sauerstoff in dem molekularen Gasgemisch beziehen. Die Gegenwart des atomaren Sauerstoffs soll dabei die Bakterien schädigen. In gleicher Weise hält HERZBERG auch in Gallerten und Flüssigkeiten das Auftreten von atomarem „aktivem“ Sauerstoff für wahrscheinlich, wenn nämlich Aktivatoren wie Cu-, Hg- oder Ag-Ionen vorhanden sind, die die Nebervalenzen des O₂ binden und so die Bindung O = O lockern. HERZBERG betrachtet dabei die Metalle als „ausgesprochene Sauerstoffverdichter und -überträger“. Diese Vorstellung steht in naher Beziehung zu den bekannten katalytischen Reaktionen, welche bestimmte Metalle in kleinsten Mengen auszulösen vermögen (vgl. oben die verschiedenen Nachweise der Metalle). BREDIG hat für diese katalytisch wirkenden Stoffe den Ausdruck der „anorganischen Fermente“ geprägt (vgl. auch LOEB und WIELAND).

Nach BERSIN soll die oligodynamische Wirkung der Metallionen in einer irreversiblen, oxydativen Zerstörung „des für die Enzyme des intracellulären Stoffwechsels so wichtigen Thioldisulfosystems“ bestehen. Das Gleichgewicht dieses Reduktionsoxydationssystems wird unter normalen Verhältnissen durch bestimmte, in der Zelle vorhandene metallische Katalysatoren geregelt. Eine Erhöhung oder eine Erniedrigung der Optimalkonzentration dieser katalytischen Elemente soll eine Störung der Lebensvorgänge hervorrufen. Die oligodynamisch wirksamen Metallionen führen besonders bei Sauerstoffgegenwart und in alkalischem Milieu zu einer beschleunigten Dehydrierung der SH-Gruppen zu S-S-Gruppen, wobei die Reihenfolge der Reaktionsgeschwindigkeit mit der Reihenfolge der oligodynamisch (bactericid) wirksamen Metalle übereinstimmt. (Vergleich mit der Tabelle von TAMANN und RIENÄCKER; die von diesen Autoren aufgestellte Reihenfolge ergibt Hg > Cu > Ni > Zn > Cd > Ag [Fe > Au].)

Bei der zellschädigenden Wirkung des Silbernitrats und anderer Silbersalze soll nach SCHUMACHER eine Bindung des ionisierten Ag speziell an die Nuclein-substanzen der Zelle statthaben. Die „Desinfektionsgleichung“ für diesen Vorgang entspricht der Formel $AgNO_3 + Nucleinsäure = nucleinsaures Silber + HNO_3$. Die oxydationssteigernde Wirkung der Metallionen kommt nach SCHUMACHER besonders bei der Randwulstbildung (s. o.) zur Geltung. Als Indicator dafür benutzte er die Bläuung einer Leukomethylenblaulösung, die jedoch auch durch die nicht oligodynamisch wirkenden Goldionen erzielt werden kann.

Versuche auf relativ hochkonzentrierte Kupfersalzlösungen, die weit über den oligodynamischen Werten liegen. Vielleicht liegt hier im eigentlichen NÄGELISchen Sinn ein Unterschied zwischen „chemischer“ und „oligodynamischer“ Giftwirkung vor (vgl. auch HERZBERG).

Die *Resistenz* gegen oligodynamische Metalleinflüsse ist bei den einzelnen Bakterienarten sehr unterschiedlich. Gegenüber allen ziemlich empfindlichen gramnegativen Bakterien weisen die grampositiven Keime durchwegs eine bedeutend stärkere Widerstandsfähigkeit auf. Dieses Verhalten steht im Einklang mit der auch sonst beobachteten größeren Resistenz der grampositiven Bakterien gegenüber Desinfektionsmitteln (DEUSSEN). Nur BAIL fand im Gegensatz zu allen anderen Autoren, daß die grampositiven Bakterien im allgemeinen eine bedeutend größere Kupfersilberempfindlichkeit besitzen als die gramnegativen und führt dieses Verhalten auf die stärkere Adsorptionsfähigkeit — entsprechend der stärkeren Aufnahme der Gramfarbe — zurück (vgl. darüber auch EISENBERG).

Aber auch unter den einzelnen Arten einer Gramgruppe finden sich wesentliche Unterschiede in der Resistenzstärke. DOERR beobachtete, daß auf einer Milchzuckeragarplatte bei einem Gemisch von Coli- und Typhusbacillen die letztgenannten Keime in einem geringeren Abstände von einer Silbermünze wuchsen als die Colibacillen (BEHRINGSche Versuchsanordnung). Unter Benutzung dieses Verhaltens lassen sich die Typhusbacillen aus einem Gemisch leicht reinzüchten. Entsprechende Anreicherungsversuche in Bouillon führten zu weniger sicheren Ergebnissen.

In ähnlicher Weise wurde die vollständige Kupfer-Silberresistenz von Schimmelpilzen zur Reinzüchtung dieser Keime durch NATONEK und REITMANN empfohlen¹. Der eine von uns (E.) wandte das gleiche Verfahren zur Reinzüchtung von säurefesten Wasserbakterien an, die zum Unterschied von den meisten anderen Wasserkeimen gegenüber oligodynamischen Metalleinflüssen recht unempfindlich sind; sie wachsen auf einer, mit einer Silbermünze belegten Agar- oder Gelatineplatte bis unmittelbar zum Rande des Metalles. Daraus erklärt sich wohl die bekannte Tatsache, daß saprophytische säurefeste Stäbchen im Gegensatz zu anderen Keimen in Metallröhren (Wasserleitungen, Trompeten) gut gedeihen können (s. EICHBAUM und B. LANGE).

Auch verschiedene Spirochäten vom Weiltypus lassen sich auf kupferhaltigen Nährböden von anderen empfindlichen Spirochäten und Bakterien trennen und reinkultivieren (K. HIRSCH, ANGERER, SHIGA).

Über die Sporenresistenz gegen die oligodynamischen Wirkungen liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor. BOHTS behauptet eine besonders große Empfindlichkeit der Milzbrandsporen gegenüber Kupferpulver. LIESES Arbeit „zur Theorie der Sporendesinfektion durch Schwermetallsalze“ erstreckt sich vorzugsweise auf die Desinfektionswirkung von Silbernitrat- und Sublimatlösungen, deren Konzentration aber zu hoch gewählt ist, um daraus auf die eigentliche oligodynamische Wirkung kleinster Metallmengen einen Rückschluß ziehen zu können. BAIL fand, daß Sporen allgemein sehr resistent gegen oligodynamische Einflüsse sind. Auch nach K. HIRSCH und nach HOCK² zeigen die sporenbildenden Bakterien keine Wachstumsbeeinträchtigung durch oligodynamisch wirksame Metalle.

Die erhöhte Widerstandsfähigkeit bestimmter Bakterien äußert sich vor allem in einer Verlängerung der *Zeitdauer*, die zu ihrer oligodynamischen Ab

¹ Der eine von uns (N) konnte vor Jahren das Wachstum eines Schimmelpilzrasens auf der Oberfläche von Collargol beobachten.

² HOCK: Tierärztl. Rdsch. 1929 I, 297.

tötung erforderlich ist. Dabei ist es wichtig, nach dem Vorgehen von TAUCHERT die normalen Absterbeterminale der Bakterien in destilliertem Wasser zu berücksichtigen, die unter Umständen in nächster Nähe des zur oligodynamischen Abtötung erforderlichen Zeitabschnittes liegen können (vgl. auch REICHENBACH). Von besonderer Bedeutung ist die Beobachtung dieser Fehlerquelle bei den Untersuchungen über die oligodynamische Beeinflussung von Staphylokokken. Diese Keime gehen in destilliertem Wasser verhältnismäßig schnell zugrunde, zeigen aber eine recht erhebliche Widerstandsfähigkeit gegen die wirksamen Metallionen, so daß gelegentlich eine oligodynamische Desinfektionswirkung vorgetäuscht werden kann, wo es sich de facto um einen natürlichen „Wasser-tod“ der Bakterien handelt.

Die verschiedene oligodynamische Empfindlichkeit der Bakterienarten besteht — soweit bisher bekannt — bei allen oligodynamisch wirksamen Metallen in gleichem Sinne. So fanden auch wir bei den von uns untersuchten Metallen (Cd, Mo, Tl, Ce usw. s. S. 177), daß ihre bactericide Kraft — ganz analog der Kupfer- und Silberwirkung — gegenüber Staphylokokken bedeutend geringer ist als gegenüber Bakterien der Coligruppe¹.

Noch ein Punkt verdient eine besondere Beachtung, nämlich die Frage, ob die Bakterien durch die Metallwirkung nur *in ihrer Entwicklung* (= *Auskeimungsfähigkeit*) gehemmt oder *völlig abgetötet* werden.

Diese Frage läßt sich nicht generell entscheiden, da für den endgültigen Effekt die Länge der Einwirkungsdauer und die spezifische Empfindlichkeit des betreffenden Bacteriums von Bedeutung ist.

Zur Klärung dieses auch praktisch wichtigen Problems infizierten wir kleine Leinenläppchen von 1 cm² Oberfläche mit einer wässrigen 100fach verdünnten Schrägagarabschwemmung von *Bacterium coli*, bzw. von *Staphylococcus aureus*. Nach Trocknung der Lämpchen brachten wir diese eine gegebene Zeit (3 bzw. 8 Stunden) in ein „Münzenkontaktwasser“ bei 37°². Danach wurden die Lämpchen kurz in Wasser ausgeschwenkt und für eine Minute in eine 0,4%ige Schwefelammonlösung gebracht, darauf noch zweimal gründlich in Wasser gespült und schließlich in 100 ccm Traubenzuckerbouillon versenkt (vgl. SÜPFLE und DENGLER sowie L. SCHMIDT und LONG YUNG LEE). Als Kontrolle dienten 3 Lämpchen, von denen das eine ohne Schwefelammonbehandlung nach mehrfachem Auswaschen in destilliertem Wasser direkt in die Nährflüssigkeit gegeben wurde (= I. Kontrolle). Die beiden anderen Lämpchen (Kontrolle II und III) wurden in gleicher Weise mit bzw. ohne vorherige Schwefelammonbehandlung auf ihren Keimgehalt geprüft; im Gegensatz zu den beiden anderen Lämpchen war aber dem Wasser, in dem die Kontrollläppchen II und III bebrütet wurden, keine aktivierende Münze zugesetzt worden. Kontrolle II (mit Schwefelammonentgiftung) sollte eine evtl. schädigende Wirkung des Schwefelammons ausschließen. Kontrolle III (ohne Schwefelammonentgiftung) gestattete einen Überblick über die natürlichen Absterbebedingungen des verwendeten Keimes unter den gegebenen Verhältnissen.

¹ Über die spezifische Kupferempfindlichkeit der Tb-Bacillen (VON LINDEN) s. S. 175.

² Münzenkontaktwasser (GOTTSCHALK) = eine bestimmte Menge Wasser, der durch Kontakt mit einem silbernen deutschen Fünfmarkstück oligodynamische Eigenschaften erteilt werden.

Wir kamen dabei für das *Bacterium coli* zu dem Ergebnis, daß bei dreistündiger Einwirkung des Metalles — zu einer Zeit also, wo trotz des störenden Einflusses des adsorbierenden Lappchens bei gewöhnlicher Versuchsanordnung ohne Entgiftung (I. Kontrolle) sich völlige Keimfreiheit ergibt — in einem Teil der Fälle lediglich eine *Entwicklungshemmung* vorliegt. Nur in einigen wenigen Fällen war nach dieser Zeit eine völlige Abtötung erreicht. Die gewählten 3 Stunden bedeuten also gerade die *Grenze* zwischen *Abtötung* und *Entwicklungshemmung* der Bakterien. Verlängerten wir beim *Bacterium coli* die Einwirkungszeit des Metalls von 3 auf 8 Stunden, so war in *allen* Fällen eine vollständige *Abtötung* erreicht. Anders verhielten sich die oligodynamisch widerstandsfähigeren *Staphylokokken*, bei denen trotz 8stündiger Metalleinwirkung in den *meisten* Fällen nur eine *Entwicklungshemmung* nachweisbar war. Längere Einwirkungszeiten lassen sich wegen der natürlichen Absterbeverhältnisse der Staphylokokken in destilliertem Wasser bei dieser Versuchsanordnung nicht anwenden.

Zu ganz entsprechenden Resultaten gelangte ROSENKRANZ, der mit Kupferchloridlösungen behandelte Staphylokokken durch Schwefelammon entgiftete. Ohne Entgiftung schien die 2%ige CuCl_2 -Lösung bereits nach 25 Minuten langer Einwirkung Sterilität hervorzurufen, während bei Schwefelammonbehandlung die Keimfreiheit endgültig erst nach $\frac{3}{4}$ Stunden eintrat (vgl. auch CHICK und MARTIN, VIGNATI und SCHNABEL¹).

Die Versuche DOERRs und LEITNERS, mit Tierblutkohle die Entwicklungshemmung zu paralysieren, waren nicht von Erfolg begleitet.

Bei Betrachtung der zur Abtötung eines Bacteriums erforderlichen Metallmenge kommen wir zu der überraschenden Feststellung, daß die auf die Bakterienmasse bezogene Giftdosis durchaus nicht so gering ist, wie man zunächst annehmen müßte. Unter Zugrundelegung der von LEITNER angegebenen *Minimalwerte*², wonach 0,003 mg Ag pro Liter innerhalb von 15 Stunden 300 000 Colibakterien im Kubikzentimeter abtöten, gestaltet sich die Rechnung folgendermaßen:

In 1 cm³ sind $3 \cdot 10^{-6}$ mg Ag.

Bei einem Bakteriengehalt von 300 000 Keimen pro Kubikzentimeter entfällt auf *ein Bacterium* der 300 000ste Teil = 10^{-11} mg Ag. Nach der LOSCHMIDT-schen Zahl³ entspricht diese Silbermenge $6 \cdot 10^{-7} = 60$ Millionen Molekülen⁴.

Denkt man sich, zur Vereinfachung der Rechnung, ein Bacterium als einen Würfel von etwa 1 μ Kantenlänge, dessen spezifisches Gewicht annähernd 1 beträgt, so ergeben sich als Gewicht eines solchen Bacteriums 10^{-9} mg. Da nach obiger Berechnung auf 1 Bacterium (Gew. = 10^{-9} mg) 10^{-11} mg Silber

¹ VIGNATI u. SCHNABEL: Zbl. Bakter. I Orig. **109**, 464, 475 (1928).

² Wir wählen hier geflissentlich als Grundlage der Berechnung ein oligodynamisches Wasser mit möglichst geringem Silbergehalt (vgl. S. 181), wobei wir hier voraussetzen wollen, daß die gesamte in Lösung befindliche Silbermenge an das Bacterium gebunden wird. (Tatsächlich werden nach LEITNERS Versuchen nur etwa 70% des Metalles von den Bakterien adsorbiert). Bei diesen niedrigen Silbermengen ist die zur oligodynamischen Abtötung erforderliche Zeit relativ hoch (15 Stunden); wenn man unsere gewöhnliche Einwirkungszeit (2 Stunden im „Normalabgußversuch“ s. u.) und die entsprechende größere Silbermenge wählt, so kommt man zu noch bedeutend höheren Silberwerten, als die obige Rechnung ergibt.

³ LOSCHMIDT-sche Zahl = Zahl der Moleküle im Grammolekül = $6,06 \cdot 10^{23}$.

⁴ Das Atomgewicht des Silbers ist hier zur Vereinfachung der Rechnung mit rund 100 (statt 108) angesetzt.

entfallen, so beträgt die zur *Abtötung von 1 g Bakteriensubstanz notwendige Silbermenge 10 mg, d. h. den 100. Teil des Bakteriengewichtes.*

MENEGETTI berechnete die Ag- bzw. die Hg-Menge, die zur Erzielung eines hämolytischen Effektes (s. u.) notwendig ist, auf 10^{-17} Grammoleküle pro Erythrocyt. Unter Zugrundelegung der LOSCHMIDTSchen Zahl berechnet sich die Molekülmenge des Metalles *pro Blutzelle* auf 10—100 *Millionen Moleküle.* (Vgl. hierzu die oben von uns errechnete Zahl.)

FREUNDLICH und SÖLLNER fanden in 100 g oligodynamisch vergifteter Algen als wirksame Menge 5 mg Silber, was nach HEUBNER genau der Quecksilbermenge entspricht, die man in den Organen von tödlich mit Hg vergifteten Individuen findet.

Nach DRECHSEL beträgt die zur Abtötung einer Spirogyra benötigte CuSO_4 -Menge etwa $\frac{1}{5000}$ des Algengesamtgewichtes.

Der Ausdruck der „oligodynamischen“ Wirkung besitzt also nur eine *relative* Bedeutung, im Vergleich zu der Menge wirksamer Substanz bei den anderen gebräuchlichen Desinfektionsmitteln.

F. Allgemeine biologische Wirkungen der oligodynamischen Metalle (unter Ausschluß der Bakterien).

Botanische und zoologische Beobachtungen ergänzen die bakteriologischen Erfahrungen, ohne prinzipiell Neues zu bringen. Die oligodynamische Wirkung erstreckt sich nicht nur auf niedrig organisierte Lebewesen wie Spalt- und Sproßpilze (Hefen), Algen, Moose, Amöben, Paramazien, Trypanosomen; auch höhere Pflanzen wie Bohnenkeime und mehrzellige tierische Organismen wie Ctenophoren, kleine Fische, Würmer, Kaulquappen usw. unterliegen den Metallinflüssen (s. EMSLANDER, HYKES, KÖHLER, LÖHNER, LÖHNER und MARKOWITZ, PEREIRA, v. PLOTO, JOACHIMOGLU, ISRAEL und KLINGMANN, LOCKE, TRAUBEMENGARINI, ZERNER und HAMBURGER, DUBOIS, BOKORNY, P. SCHWEIZER¹, LUDWIG², HOES³).

Dabei finden wir zahlreiche von den Bakterien her bekannte Vorgänge wieder, wie z. B. die Wirkung der verschiedenen Hemmungstoffe, die schon von v. NÄGELI an Spirogyraalgen aufs genaueste untersucht worden sind.

Von prinzipieller Bedeutung war die Beobachtung von BAUMGARTEN und LUGER, daß man mit metallischem Kupfer und Silber oder deren Salzen eine Entgiftung verschiedener Toxine vornehmen kann, ohne die antigenen Eigenschaften wesentlich zu schwächen. Durch 3—Stägigen Kontakt mit metallischem Kupfer ließ sich die Giftwirkung von Diphtherie- und Tetanustoxin außerordentlich stark herabsetzen. LAUBENHEIMER, der sich um die praktische Verwertbarkeit der von BAUMGARTEN und LUGER erhobenen Befunde erfolgreich bemüht hat, konnte durch metallisches Kupfer Diphtherie-, Tetanustoxine und Ruhrendotoxine entgiften; es gelang ihm auch mit diesen vorbehandelten Stoffen wirksame Immunisierungen zu erzielen. Metallisches Silber soll dagegen nicht toxinzerstörend wirken, wohl aber kolloidales Silber. Die Versuche von FOÀ und AGAZOTTI führten zu dem etwas überraschenden Ergebnis, daß

¹ SCHWEIZER, P.: Arch. f. Hyg. **90**, 155 (1922).

² LUDWIG: Z. vergl. Physiol. **6**, 623 (1917).

³ HOES: Helvet. chim. Acta **13**, 153 (1930).

das kolloidale Silber nicht in vitro, sondern nur im Organismus Diphtherie-, Tetanus- und Dysenterietoxin abzuschwächen vermag.

Nach LAUBENHEIMER beruht die Toxinentgiftung durch Kupfer und kolloidales Silber auf einer elektiven Schädigung der toxophoren Gruppe, während die haptophore Gruppe unangetastet bleiben soll. Im Gegensatz dazu behaupten ERDSTEIN und FÜRTH eine gleichmäßige Destruktion des Giftes durch oligodynamische Metalleinflüsse; die Immunisierungsversuche dieser Autoren mit metallgeschädigten Toxinen waren nicht von Erfolg begleitet.

1917 empfahl SAXL, zur Herstellung von Typhusvaccinen oligodynamisch abgetötete Kulturen zu verwenden. LAUBENHEIMER, der diese Methode auch zur Gewinnung entgifteter Paraty- und Ruhrbacillen ausbaute, sah den besonderen Vorteil dieses Verfahrens darin, daß hierbei der Zusatz eines Desinfektionsmittels zur Erhaltung der Sterilität überflüssig wird¹.

Auch die den Toxinen nahestehenden Fermente können durch Kupfer und Silber „vergiftet“ werden. So fanden BAUMGARTEN und LUGER, daß Cu und Ag sowohl bei vorheriger Einwirkung als auch während des Ablaufs der Reaktion tryptische und diastatische Fermente zu hemmen vermögen (vgl. auch LANGER). In gleicher Weise wirken aktivierte Wässer und aktiviertes Glas. HÄNDEL und SEGALL beobachteten eine Zerstörung der Blutkatalase durch metallisches Kupfer und stark verdünnte CuSO₄-Lösungen, wogegen die spontane Zersetzung von H₂O₂ durch Cu⁺⁺-Ionen nicht gefördert werden soll. Nach ROTH-SCHILD vermögen Hg⁺⁺-, Cu⁺⁺- und Ag⁺-Ionen (allerdings auch Au⁺-Ionen) in sehr geringen Mengen die Lipasewirkung zu hemmen².

Den Beobachtungen über *Fermentzerstörung* durch Metalleinflüsse stehen die Versuche von FALTA und RICHTER-QUITTNER gegenüber, wonach die Metallionen selbst nach Art anorganischer Fermente (BREDIG) auf katalytischem Wege den Ablauf bestimmter chemischer Prozesse in vitro zu *fördern* vermögen (vgl. auch VALDIGUIÉ).

Zur Prüfung dieser Erscheinungen wurden Kupfer, Quecksilber, Aluminium, Eisen, Magnesium, Zinn, Blei und Platin 8 Tage lang mit Wasser in Kontakt gebracht; das Wasser wurde dann abgegossen, die Eproutetten mehrmals ausgespült. Darauf wurden zur Untersuchung der katalytischen Wirksamkeit der an die Glaswand adsorbierten Metalle verschiedene Testlösungen eingefüllt. FALTA und RICHTER-QUITTNER fanden dabei außerordentlich empfindliche Reaktionen, von denen hier einige aufgezählt sein sollen: 1. Versuche mit leicht *oxydablen Substanzen*: Blaufärbung alkoholischer Benzidinlösungen, Entfärbung von Kaliumpermanganat, 2. Versuche mit *Farbstoffen*: Entfärbung von Methylenblau, Oxydation der Malachitgrünleukobase zum Farbstoff. 3. Versuche mit *Eiweißlösungen*: Koagulation von eiweißhaltigen Harnen und serösen Flüssigkeiten. 4. Versuche mit *Stärkelösungen*: Hydrolyse von Stärke zu Zucker; diese Reaktion ist besonders gut durch Hg zu erzielen, das an rauhe Glaswände adsorbiert ist, während metallisches Hg selbst bedeutend schwächer wirkt. (Bei

¹ Vgl. auch WALBUM: Z. Immun.forsch. **37**, 235 (1923) und GERSBACH: Z. Immun.forsch. Orig. **37**, H. 3 (1923) sowie SIEKE: Z. Hyg. **94**, 214 (1921).

² Die von L. MICHAELIS und KURT G. STERN beobachtete Beeinflussung von Gewebsproteinasen durch Schwermetallsalze gehört streng genommen nicht hierher, da die von den genannten Autoren angewendeten Metallkonzentrationen (z. B. 7 · 10⁻²) nicht der „oligodynamischen“ Größenordnung entsprechen.

dem an das Glas adsorbierten Hg spielt die große Oberflächenentwicklung eine maßgebende Rolle.)

HESS und REITLER beobachteten eine durch Kupfer und andere Metalle hervorgerufene Ausflockung bestimmter Eiweißkörper aus dem Serum, wobei im wesentlichen die Komplemente, weniger die Amboceptoren betroffen sein sollen. Das Wesen des Fällungsvorganges wird als eine kolloidchemische Zustandsänderung des Plasmas im Sinne einer Verminderung des Dispersitätsgrades aufgefaßt, wobei neben der eigentlichen Kupferwirkung dem Natriumion (NaCl im Serum) eine bedeutsame Rolle zukommen soll. Eigene Versuche des einen von uns (E.) zeigten, daß die eiweißfällende Wirkung des Kupfers nicht allein durch das Metall — wie HESS und REITLER ursprünglich behaupteten — sondern auch durch stark verdünnte Kupfersalzlösungen zu erzielen ist. Es handelt sich hierbei um eine Wirkung des Kupferions, also um eine echte „oligodynamische“ Erscheinung. Selbst eine 10^{-7} -fach verdünnte CuSO_4 -Lösung vermag bei geeignet gewählter Serumverdünnung (1 : 40 bis 1 : 50) noch eine deutliche Trübungsreaktion hervorzurufen. Diese Reaktion stellt eine der empfindlichsten Kupfernachweismethoden dar (s. o.). Weder metallisches Silber, noch verdünnte Silbersalzlösungen zeigen dieses Phänomen (E.)¹.

Eine andere Art der „Eiweißdenaturierung“ beobachtete SCHADEE VAN DER DOES: eine mit Silbersalz geschüttelte Eiweißlösung verliert ihre Gerinnungsfähigkeit. Die Globuline der durch das Silber veränderten Eiweißproben ließen sich nicht mehr durch starke Verdünnungen in Wasser ausfällen. Vielleicht beruht diese mangelnde Fällbarkeit auf einem Schwefelentzug des Eiweißes durch das Silber. In gleicher Weise wie metallisches Silber wirkt Silberoxyd.

Auch bei der von LUGER, ROSENBERG, WOLLMANN, MENEGHETTI, HAUSMANN, HAUSMANN und KERL, DOERR und KUROKAWA erforschten *hämolytischen* Wirkung gediegener Metalle (und ihrer Salze) handelt es sich vielleicht um ähnliche Störungen des kolloidchemischen Gleichgewichtes bestimmter Eiweißstoffe².

MENEGHETTI konnte zeigen, daß verschiedene Metallsalze (Zn, Cd, Fe, Ca, Ni, Pb, Cu, Hg, Ag, Pd, Pt, Au) in ganz niedrigen Konzentrationen rote Blutkörperchen zu hämolysieren vermögen, während sie in höheren Konzentrationen eine Koagulation hervorrufen. Die Hämolysen sind auf eine Wirkung der Metallionen zurückzuführen. Die Parallele zu den NÄGELISCHEN Oligodynamieversuchen liegt auf der Hand; die Art der Absterbeerscheinungen bei hohen und niederen Metallsalzkonzentrationen zeigten verschiedene morphologische Bilder. Nur die durch niedrigste Metallsalzdosen hervorgerufenen Veränderungen bezeichnete NÄGELI als „oligodynamische“ Erscheinungen im Unterschied zu den „chemischen Giftwirkungen“ der höheren Konzentrationen. In gleicher Weise dürfen wir daher auch die durch kleinste Metallionenmengen hervorgerufene Hämolysen als „oligodynamische Wirkung“ im Sinne NÄGELISCHEN bezeichnen.

Die hämolytische Wirkung der Metallionen ist nach MENEGHETTI von der Stellung des Elementes in der elektrischen Spannungsreihe abhängig, und

¹ Vgl. auch HAJOS: Über die Wirkung der Metalle auf Immunagglutination. Z. Hyg. **33**, 42 (1922).

² Vgl. hierzu auch hämolysfördernde Wirkung des MgCl_2 nach CERNOVODEANU und HENRY und nach MATSUSHIMA [Ref. Ber. Physiol. **37**, 442 (1926)].

zwar ist die Fähigkeit, Blutkörperchen zu lösen, um so stärker, je geringer die Lösungstension ist. Die verschiedenen Erscheinungen (Koagulation und Hämolyse) werden auf eine Störung des elektrischen Gleichgewichtszustands der Globularkolloide durch die positiv geladenen Metallionen zurückgeführt. Bei hoher Konzentration soll es hierbei zu einer Entladung und Koagulation der entgegengesetzt geladenen Globularkolloide kommen, während bei geringerer Konzentration und somit langsamerer Einwirkung nur Ladungsverschiebungen auftreten, die sich in einer Hämolyse kundtun (vielleicht durch das Überwiegen der Ladung der elektropositiven Kolloide). Ein direkter Beweis, daß die Kationen die eigentlichen „Erreger“ der Hämolyse sind, ist in der Tatsache gegeben, daß sich die hämolytischen Erscheinungen parallel mit der Ionenkonzentration ändern. Bei stärkeren Verdünnungen, wo bekanntlich der Dissoziationsgrad am größten ist, steigt auch der hämolytische Effekt (vgl. auch ASCOLI und NOVELLO). Dementsprechend sind kolloidale Metalle nur beim Übergang von der Dispersionsphase in die Lösungsphase hämolytisch wirksam. Bei kolloidalem Gold, Platin und Palladium soll nach ASCOLI und NOVELLO zum Unterschied vom kolloidalen Silber, Quecksilber und Blei die Hämolyse fehlen. Nach KUROKAWA besitzt das metallische Gold (in Pulverform) die stärksten hämolytischen Eigenschaften, schwächer wirksam sind Kupfer, Silber, Aluminium und Magnesium. HESS und REITLER stellten fest, daß die hämolytischen Eigenschaften der Metalle in hohem Maße von der Konzentration der verwendeten Blutkörperchensuspension abhängig sind. Von Ag, Pb, Ni, Cd, Al, Mo, Sb und Sn ergaben in einer 5prozentigen Erythrocytenaufschwemmung nur Cu, Cd und Pb eine Hämolyse, während eine 0,1%ige Blutkörperchensuspension von allen Metallen in mehr oder minder starkem Maße hämolysiert wurde. Die Hämolyse beruht nach HESS und REITLER auf einer Wirkung des gelösten Metallions, das von den Erythrocyten adsorbiert wird und mit ihrer Leibessubstanz in chemische Reaktion tritt. Aus den oben dargelegten Verhältnissen der Adsorptionsverdrängung im eiweißhaltigen Milieu (S. 194), wird die Hemmung der Hämolyse durch Serumzusatz verständlich. Die optimalen Versuchsbedingungen zur Prüfung der Metallhämolyse sind bei Verwendung einer physiologischen Kochsalzlösung gegeben.

Von selteneren Objekten der oligodynamischen Wirkung sind zum Schluß noch die ultravisiblen Vira und die Bakteriophagen zu erwähnen. Abgesehen von der durch LÖHNER vermutungsweise geäußerten Ansicht, daß möglicherweise auch filtrierbare Vira durch Metallionenwirkung geschädigt werden können, hat sich SCHWEIZER als einziger mit dieser Frage experimentell beschäftigt; SCHWEIZER konnte feststellen, daß das filtrierbare Hühnerpestvirus etwa ebenso empfindlich ist gegen oligodynamische Einflüsse, wie vegetative Bakterien. M. et Mme. WOLLMANN untersuchten die Wirkung metallischen Silbers auf Bakteriophagen und fanden diese dabei im allgemeinen weniger empfindlich als die entsprechenden Bakterien. Die an unserem Institute von Priv.-Dozentin Dr. E. KLIENEBERGER ausgeführten Versuche führten zu dem gleichen Ergebnis¹.

Der Kuriosität halber sei zum Schlusse noch eine an hochorganisierten Lebewesen beobachtete „oligodynamische Wirkung“ auf das schlagende Herz

¹ Die Untersuchungen von SINGER und HODER [Arch. Zellforsch. 8, 443 (1929)] zeigten, daß auch explantierte Milzzellen in der Gewebeskultur den oligodynamischen Einflüssen von Ag, Hg und Cu unterliegen.

erwähnt, wobei wir die Berechtigung der hier angewendeten Nomenklatur nicht weiter erörtern wollen. Nach VAN EGMOND bewirkt eine kurze Berührung des freischlagenden Herzens (in der Gegend des Hissschen Bündels) mit metallischem Kupfer oder Messing einen sofortigen *Herzblock*. Diese Erscheinung wird nach Ansicht des Verfassers durch die Lösung minimaler Metallspuren veranlaßt und wäre demnach als „oligodynamische Wirkung“ aufzufassen (vgl. auch VOEGTLIN).

G. Die praktische Anwendung der oligodynamischen Metallwirkung in der klinischen Medizin und der Hygiene.

Die experimentellen Grundlagen der *Metallsalztherapie* wurden vollkommen unabhängig von der Kenntnis der oligodynamischen Erscheinungen gelegt, so daß es schon aus historischen Gründen gerechtfertigt ist, jenes heute in Einzelheiten fast unübersehbare Gebiet an dieser Stelle zu vernachlässigen. Wir beschränken uns daher hier im wesentlichen auf eine Betrachtung der Wirkung der *gediegenen Metalle*.

Auch die Anwendung der kolloidal gelösten Metalle, deren Einführung in die Therapie besonders CREDÉ (Sohn) zu danken ist, fällt aus dem Rahmen unserer Besprechung. Nähere Einzelheiten über die theoretischen und praktischen Voraussetzungen der kolloidalen Silber- und Silbersalztherapie finden sich in den grundlegenden Arbeiten von v. NEERGARD (vgl. über dieses Thema auch die Veröffentlichungen der S. 189 zitierten Autoren).

Über die Anwendungsgebiete der Kupfer-, speziell der Kupfersalztherapie in der praktischen Medizin orientieren die Arbeiten von v. LINDEN.

Die therapeutischen Verwendungsmöglichkeiten der *gediegenen Metalle* sind natürlich sehr beschränkt, da zur Entfaltung der Wirkung ein direkter Kontakt des Metalles in fester Form oder in Pulverform mit der erkrankten Stelle notwendig ist. Es handelt sich hierbei um eine ausgesprochene Lokaltherapie, die daher vorzugsweise bei Erkrankungen des Integumentes und der von außen gut zugängigen Schleimhäute anwendbar ist. Abgesehen davon können auch auf operativem Wege tiefergelegene Gebiete der Metallwirkung erschlossen werden.

Die versuchsmäßigen Grundlagen der Metalltherapie im lebenden Organismus sind außerordentlich spärlich. MATSUNAGA, der sich fast als einziger experimentell mit dieser praktisch wichtigen Frage beschäftigt hat, fand, daß subcutan eingeführtes Kupfer oder Silberpulver gleichzeitig mitinjizierte Diphtherie- und Milzbrandbacillen unschädlich macht. Die entsprechenden Kontrollen mit Glaspulver zeigten keine Beeinflussung der pathogenen Keime.

Um die Behandlung infektiöser Darmaffektionen mit Hilfe sog. Adsorptivdesinfizienten hat sich BECHHOLD besondere Verdienste erworben. Das Prinzip seiner „Adsorptivdesinfektion“ beruht auf der Kombination eines stark adsorbierenden Stoffes wie Bolus oder Kohle mit dem bactericiden Silber, welches die Aufgabe hat, die adsorptiv an Bolus oder Kohle gebundenen Bakterien kraft seiner „oligodynamischen Fähigkeiten“ abzutöten. SÜPFLE und HOFMANN beziehen die Wirksamkeit der BECHHOLDSchen Adsorptivdesinfizienten „Silargel“ und „Adsorgan“ lediglich auf den AgCl-Gehalt dieser Präparate, während sie der „adhärierenden Wirkung“ (Adsorption) keine wesentliche Bedeutung zuerkennen (vgl. auch L. HOFFMANN, O. SCHMIDT und RENNER). Bei

Verfütterung von Silargel und Adsorgan konnten sie im Tierversuch eine gewisse Schutzwirkung gegen perorale Infektionen feststellen. MADERS Versuche, beim Menschen und Tier durch Verabreichung bestimmter Silberkohle-adrenalinmischungen eine Stuhldesinfektion zu erzielen, verliefen ergebnislos.

Die Behandlung operativer und traumatischer Wunden — meist in Form dünnster Folien — gehört zu den ältesten therapeutischen Erfahrungen der Chirurgie. So sollen bereits die alten Ägypter ihre Wunden mit Silber bedeckt haben. Auch in der modernen Wundbehandlung hat der Gebrauch von Silberfolien eine nicht geringe Bedeutung. Nach den Erfahrungen von PFAB, der sich eingehend mit diesem Gebiete beschäftigt hat, soll besonders bei Brandwunden die Silberfolie gegenüber anderem Verbandmaterial den großen Vorzug besitzen, daß sich hier die Wundflächen schnell reinigen und gut granulieren, eine Beobachtung, die man sich auch bei der Behandlung anderer, plastisch nicht deckbarer Hautdefekte zunutze gemacht hat (MORITSCH, LEXER, HALSTED und CUSHING, HUNDESHAGEN und LEIBBRAND). Bei den Brandwunden soll außerdem durch die Silberbehandlung die Schmerzhaftigkeit stark herabgemindert und der Heilungsverlauf im ganzen beschleunigt sein (die antiseptische Wirkung der Silberfolien bezieht LEXER, im Anschluß an die CRÉDÉsche Auffassung auf den keimtötenden Effekt des milchsauren Silbers, das sich in den eiternden Wunden bildet). Für Knochennähte empfiehlt LEXER das Silber in Form von dünnen Drähten, die sich neben ihrem bactericiden Effekte durch gute Haltbarkeit und geringe Reizwirkung auf das umgebende Gewebe auszeichnen sollen. Auch über die Beeinflussung tropischer Beingschwüre durch Silberfolien liegen neuerdings günstige Erfahrungen vor (nach einem unserem Institut zugesandten Privatbrief). SCHREUS konnte bei der Behandlung varicöser Beinulcera mit Silberfolien und mit Zinkmull gute Erfolge erzielen. Die Zinkpräparate sollen radioaktive Eigenschaften besitzen, eine Behauptung, für die keinerlei stichhaltige Beweise erbracht werden (vgl. auch PFAB).

Von tierärztlicher Seite (HOFFMANN, R. SCHMIDT, BOHTS) wurden die Metalle besonders in Pulverform zur Behandlung offener Wunden empfohlen.

Seit einiger Zeit stellen verschiedene Firmen auch Silberseide und Silbercatgut für chirurgische Zwecke her; praktische Erfahrungen über die Verwendungsmöglichkeit dieser Präparate existieren bisher nur in sehr beschränktem Umfange (KUHNS). Wir selbst haben bei einer solchen zur Wundnaht dienenden Silberseide in vivo und in vitro bemerkenswerte Resultate gesehen¹.

Es sei an dieser Stelle nochmals betont, daß die Bezeichnung der „oligodynamischen Metallwirkung“ bei Anwendung der Metalle im Organismus nur mit Einschränkung verstanden werden darf. Als „oligodynamische Metallwirkung“ bezeichnen wir nach den oben dargelegten Gesichtspunkten ausschließlich die Wirkung freier, elektropositiv geladener Metallionen. Im physiologischen Milieu bilden sich aber komplexe Metallsalz- und Metalleiweißverbindungen, die unter Umständen erst sekundär wieder eine Abspaltung freier Metallionen erfahren können. Es ist daher nicht angängig, die Wirkung der Metalle im lebenden Organismus ohne weiteres mit den „oligodynamischen“ Erscheinungen in Medien anderer Zusammensetzung zu identifizieren.

Die Zahnheilkunde ist dasjenige Gebiet der praktischen Medizin, das sich die Erfahrungen über die oligodynamische Metallwirkung am ausgiebigsten

¹ Über Kupfercatgut vgl. v. LINDEN: Zbl. Chir. 1932, 1506.

zunutze gemacht hat. Angefangen von den Beobachtungen MILLERs im Jahre 1884 finden sich bis auf den heutigen Tag zahlreiche Arbeiten, die sich mit der Verwendung bactericider Metalle bei der Wurzelbehandlung befassen. Zum ersten Male wurde von DENNIS (1895) in Amerika das *Kupfer* wegen seiner keimtötenden Wirkung als Zusatz zu Wurzelfüllungen verwendet. In Europa empfahl 1923 KOCH-LANGENTREU Kupferparaffin zur Wurzelfüllung. Die neueren Autoren bedienen sich dagegen in der Mehrzahl der Silberpräparate, die entweder in Stiftform in den Wurzelkanal eingeführt oder als pulverförmiger Zusatz der Zementfüllungsmasse beigemischt werden. Abgesehen von den skeptischen Äußerungen STEINs und ZIMMERs stimmen die übrigen Forscher in der günstigen Bewertung der „Silberwurzelbehandlung“ überein (vgl. POETSCHKE, TREBITSCH, TÜRKHEIM, SPÄT, SEER, SCHWARZ, SCHENK, GREHT, LEIST, SCHENK, SCHICK, ZIMMER u. a.). Auf Einzelheiten der Silbertherapie des Wurzelkanals kann an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden; es sei deshalb auf die ausführliche Arbeit von TREBITSCH „50 Jahre Wurzelbehandlung“ (Zahnärztl. Rdsch. 1932, 589) verwiesen¹.

Die Ohrenheilkunde (GOMPERZ, zit. nach TREBITSCH) bedient sich neuerdings dünnster Silberfolien zum künstlichen Ersatz von Trommelfellen; auch hierbei soll die Bactericidie des Silbers wesentliche Vorteile gegenüber anderen Materialien bieten.

Eine eigenartige „unbewußte“ Anwendung hat — nach einer mündlichen Mitteilung — die oligodynamische Silberwirkung in der Geburtshilfe gefunden; in dem ehemaligen österreichischen Kaiserhause soll seit vielen Jahrzehnten eine silberne Geburtszange in Gebrauch sein, die jedoch angeblich niemals ausgekocht, sondern lediglich mit einem seidenen Tuch gereinigt wurde. Dieser instinktiv geübte Brauch erinnert an die bekannte Inaktivierung des Silbers durch Kochen.

Auch bei Gegenständen des täglichen Gebrauchs wie Eßbestecken, Handwerkszeugen, Geldstücken, Türklinen usw. kommt die keimtötende Kraft bestimmter Metalle zur Geltung. Abgesehen von der Tatsache, daß sich ganz allgemein Bakterien auf glatten Unterlagen nur sehr schlecht halten, spielt hierbei die spezifische keimtötende Kraft der einzelnen Metalle eine Rolle: auch hier stehen Kupfer (Messing) und Silber in der desinfizierenden Wirkung oben an: Keimarmut von Silbermünzen, messingenen Türklinen usw. (BITTER, VINCENT, ESMARCH, HÜBNER, CHRISTIAN, BROCHNOWSKI, UFFELMANN).

Die Anwendung der oligodynamischen Metallwirkung in der allgemeinen Hygiene bezieht sich vorzugsweise auf die Entkeimung von Trink- und Badewässern. Von KRAEMER wurde 1906 zum ersten Male auf die Trinkwasserdesinfektion durch metallisches Kupfer hingewiesen². 1917 empfahl SAXL in ähnlicher Weise versilberte Gefäße zur Wassersterilisation. Die allgemeine Brauchbarkeit dieser Gefäße wurde allerdings von einer Anzahl von Autoren (SCHLOSSBERGER, ROSENKRANZ [Cu] u. a.) bestritten, da störende Faktoren,

¹ Die in dieser Arbeit wiederum vorgebrachte Behauptung von der Strahlungswirkung des Silbers entbehrt jeder Begründung.

² Zu den ersten Trinkwasserdesinfektionsversuchen mit oligodynamischen Silberlösungen gehören wohl die Arbeiten von PATERÑO und CINGOLANI (1903—1906), die auf Grund der Beobachtungen von TACHYOT stark verdünnte Silberfluoridlösungen verwendeten [vgl. Zbl. Bakter. II 21, 181 (1908)]. Das eigentliche Wesen der oligodynamischen „Sterilisation“ scheint indes von diesen Autoren nicht erkannt worden zu sein.

wie Eiweißstoffe oder andere adsorbierende Substanzen, eine zuverlässige Entkeimung unmöglich machen könnten.

Diese zunächst nur wenig beachteten Vorschläge zur Wasserdesinfektion wurden von G. A. KRAUSE aufgenommen und zu einem im großen Stile auch praktisch verwendbaren Verfahren ausgearbeitet¹.

Das KRAUSESche „Katadynverfahren“ („Katadyn“ zusammengezogen aus „katalytisch“ und „oligodynamisch“) besteht darin, daß Silber in feinst verteilter Form („Blähsilber“) auf Sand, Tonringen, Kugeln oder Ketten niedergeschlagen wird. Dem Silber sind dabei als „Aktivatoren“ bestimmte Metalle beigegeben, die in der Spannungsreihe unterhalb des Silbers stehen (s. o. Metallegierungen).

Durch Kontakt dieser Katadynkörper mit Wasser gehen Silberionen in Lösung und können so ihre bactericide Wirkung entfalten. Bei „kurzer“ (?) Kontaktzeit sollen die gelösten Silbermengen 15—30 γ pro Liter betragen. Der Zeitpunkt der vollkommenen Wassersterilisierung wird dabei im wesentlichen bestimmt durch die Keimmenge, die Einwirkungsdauer und die Temperatur (s. o. GOTTSCHALK, KONRICH u. a.). Nach DEGKWITZ und SALMONY soll der Temperaturfaktor ohne Bedeutung sein. Diese Behauptung ist durch einwandfreie Beobachtungen anderer Autoren widerlegt (s. o.).

KONRICH und DEGKWITZ konnten in Tierversuchen an Meerschweinchen und Ratten, denen täglich „hochaktive Silberwässer“ zugeführt wurden, die völlige Unschädlichkeit der verabfolgten Silbermenge für den Organismus nachweisen. Ebenso wenig hat DEGKWITZ bei massiver Verfütterung von Silberbolus bei Tieren irgendeine Beeinträchtigung des Gedeihens feststellen können. KONRICH berechnet die in einem Raummeter Katadynwasser enthaltene Silbermenge auf 0,015 g. Bei täglicher Deckung des Trinkwasserbedarfs durch Katadynwasser würde demnach ein Mensch im Laufe eines Jahres 50 mg Silber zu sich nehmen. Diese Menge liegt weit unterhalb der Dosen, die bei intravenöser Silberbehandlung vielfach zu therapeutischen Zwecken benutzt worden sind. v. NEERGARD und STAEHELIN² betrachten eine *intravenös* verabreichte Menge von 2—3 mg Ag pro Kilogramm Körpergewicht (= etwa 0,2 g Ag pro Gesamtgewicht beim Menschen) für unbedenklich. Andere Autoren (TOBLER)² haben sogar 4,5 g Ag ohne Schädigung verabfolgt. Bei innerlichem Gebrauch sollen nach POULSEN² im allgemeinen erst 15—30 g Silber zur Erzeugung einer Argyrie notwendig sein; nach JACKSCH sollen schon 1, 2 g genügen³!

Auch die seit Jahrhunderten ohne nachweisbare Gesundheitsschädigung übliche Verwendung silberner Eß- und Trinkgeräte spricht gegen eine Gefährdung des Organismus durch derartige kleine Silbermengen, wie sie im oligodynamisch entkeimten Trinkwasser enthalten sind.

Ein besonderer Vorteil des „Katadynwassers“ liegt in der Tatsache, daß es als desinfektorisches Agens einen *nicht flüchtigen* Stoff (sc. Silber) enthält; aus diesem Grunde vermag es eine besonders nachhaltige Wirkung zu entfalten.

KRAUSE hat für die *Trinkwasserdesinfektion* im kleinen Maßstabe (Tropenexpeditionen, s. RUGE) Katadynbehälter mit einem Fassungsvermögen von

¹ Eine ausführliche Beschreibung der zu diesem Gebiete gehörigen deutschen und ausländischen Patentliteratur siehe bei SIEBENEICHER: Kolloid-Z., April-Mai 1932, H. 1/2, 115 u. 243.

² Vgl. v. NEERGARD: Arch. f. exper. Path. 110, 103 (1925).

³ Vgl. auch KNACK: Dtsch. med. Wschr. 1932, 1672.

5—20 l konstruiert. Bei der zentralen Wasserversorgung größerer Gebiete empfiehlt KRAUSE umfangreiche Filteranlagen mit *Katadynsand*. Ein in ähnlicher Weise hergestellter Silbersand ist auch von ausländischen Autoren verschiedentlich mit gutem Erfolge zur Wasserentkeimung angewendet worden (UGLOW, MILLER und KAR-KADINOWSKI; DIENERT und ÉTRILLARD; Englisches Patent 157 260, 10. Januar 1921 s. OLSZEWSKI). Die allgemeine *Kupferung* des Leitungswassers durch Kupfersulfat (0,12 mg/l), wie sie nach HAUPTs Darstellung in *New York* ausgeführt wird, hat bisher unseres Wissens in Europa keine Nachahmung gefunden¹.

Auch Versuche zur *Badewasserdesinfektion* mit Katadynsand sind bereits an einigen Stellen in großem Stile vorgenommen worden. Dabei erfährt das durchgeleitete Wasser in einem solchen Katadynfilter außer der mechanisch-adsorptiven Reinigung eine Silberdesinfektion, die auch nach dem Filtrationsprozeß nachzuwirken imstande ist. Nach OLSZEWSKI besitzen die Katadynfilter den weiteren Vorzug, daß sie gegen eine störende Keimdurchwachsung gefeit sind. Als besonders brauchbares Verfahren zur Badewasserreinigung betrachten OLSZEWSKI, ORNSTEIN und KROKE eine Kombination von Silberung, Kupferung und Chlorung. Es soll hierbei dem Chlor, das bei diesem Verfahren in relativ geringen, geruchlosen Mengen angewendet werden kann, die Aufgabe der „Hauptentkeimung des Wassers, der Geruchsverbesserung und die oxydierende Wirkung“ zufallen, während das Silber die weitere Entkeimung des durch die Badenden verunreinigten Wassers bewerkstelligen soll. Das Kupfer dient dabei, abgesehen von seiner starken bactericiden Wirkung, besonders zur Bekämpfung des Algenwachstums. Der Vorteil dieses kombinierten Verfahrens soll vor allem darin bestehen, daß der Chlorverbrauch auf ein Minimum herabgedrückt wird und auch Silber und Kupfer in sehr geringen, wenig kostspieligen Mengen angewendet werden können (vgl. auch IVEKOVIC, BUCHMANN).

Neuerdings hat KRAUSE Elektrolyseapparate („Elektroaktivatoren“) mit Ag-Elektroden gebaut, um auf diese Weise die Badewässer mit beliebig großen — nach den besonderen örtlichen Verhältnissen zu variierenden — Silbermengen anreichern zu können.

In einer größeren Badewasseranlage haben wir uns durch vielfache Kontrollen von der erstaunlichen Wirkung des durch Elektroaktivatoren versilberten Wassers überzeugen können. Ein endgültiges Urteil über die praktische Wertbarkeit dieser noch im Versuchsstadium befindlichen Desinfektionsmethode kann z. Z. noch nicht abgegeben werden.

Das Katadynverfahren wird von KRAUSE außer zur Trink- und Badewasserdesinfektion überall dort empfohlen, wo in technischen Betrieben entkeimtes Wasser erforderlich ist, insbesondere für Brauereien, Apotheken, Kunsteis- und Margarinefabriken.

Zur Milchdesinfektion scheint sich das Katadynverfahren nach den „vorläufigen Ergebnissen“ der Untersuchungen von Demeter nur dann zu eignen, wenn dem Silberungsprozeß eine Momenterhitzung auf 62—65° vorausgeschickt wird. Bei alleiniger Katadynisierung der Milch kann unter Umständen sogar ein vermehrtes Keimwachstum auftreten. Ein besonderer Vorteil der mit Silber behandelten Milch soll in einer wesentlichen Verzögerung ihrer Gerinnungs-

¹ Über die Badewasserreinigung und Abwasser„sterilisation“ durch Cu-Salze vgl. die bei MITTELBACH angegebene Literatur.

fähigkeit liegen. Wenn sich die DEMETERSchen Ergebnisse bestätigen sollten, so bliebe es immerhin erstaunlich, daß trotz des großen Eiweiß- und Salzgehaltes der Milch überhaupt eine wesentliche Beeinflussung des Bakterienwachstums zustande kommt.

Größere verwertbare Erfahrungen über die auf Grund zahlreicher Laboratoriumsversuche warm empfohlene Trink- und Badewasserdesinfektion mit Silber liegen *bisher* nicht vor. Insbesondere ist die Bedeutung der zahlreichen Hemmungsfaktoren im praktischen Betriebe zu sehr vernachlässigt worden. Je nach der Temperatur des Wassers und seinem Gehalt an Salzen, Gasen und den zahlreichen, oben erwähnten Hemmungsstoffen wird eine Katadyndesinfektion unter den verschiedenen lokalen Verhältnissen von mehr oder weniger Erfolg begleitet sein. Bei der Badewasserdesinfektion kommt die starke Adsorption des Silbers an die Wand des Behälters als störendes Moment in Frage. OLSZEWSKI fand, daß aus einem Wasser mit 35 γ Ag pro Liter rund 90% durch Wandadsorption verloren gehen. Wenn allerdings eine solche Silberungsanlage längere Zeit in Betrieb steht und das Maximum der adsorptiven Sättigung erreicht ist, kann der versilberte Wandbelag durch Abgabe wirksamer Metallionen das Wasser wieder aktivieren. Dieser Vorgang entspricht bis in Einzelheiten der „Glasaktivierung“ oligodynamisch „vergifteter“ Gefäße (s. o.).

Weiterhin fehlt bisher jede Erfahrung über die Möglichkeit einer „spontanen“ Inaktivierung der Katadynkörper. Nach den Beobachtungen von DOERR und unseren eigenen Versuchen verlieren hochaktive Silberplatten bei langem Wasserkontakt ihre oligodynamische Wirksamkeit. Wie verhalten sich Katadynsand und -tonkörper in dieser Beziehung? Auch die Vergiftung der Silberoberfläche durch Schwefelwasserstoff, der besonders in infiziertem Wasser oft in nicht unerheblichen Mengen vorhanden ist, muß hierbei, zumal bei Badewässern, in Betracht gezogen werden.

Ebensowenig wie die Bedeutung der hemmenden Einflüsse bisher entsprechend gewürdigt worden ist, haben die fördernden Momente der oligodynamischen Wirkung in der Praxis die gebührende Beachtung erfahren.

Anhang.

Die Wertbestimmung oligodynamischer Metalle und oligodynamischer Metallwässer.

Die zunehmende Bedeutung, welche die oligodynamische Metallwirkung besonders für die Technik der Trink- und Badewasserdesinfektion in letzter Zeit gewonnen hat, machte eine Wertbestimmung der einzelnen oligodynamisch wirksamen Metalle und der durch Metallkontakt aktivierten Wässer notwendig.

Die Voraussetzung zur Wirksamkeitsbestimmung der verschiedenen oligodynamisch wirksamen Metalle (im Kontaktversuch) ist die Beobachtung ihrer bactericiden Wirksamkeit unter möglichst gleichmäßigen äußeren Bedingungen; darunter ist zu verstehen 1. Prüfung von Metallen mit *gleicher Oberfläche*. Es kommt dabei auf geringe Unterschiede in der Oberflächengröße nicht an, wie die Untersuchungen von STRECK und GOTTSCHALK gezeigt haben.

2. Prüfung der Metalle in *doppelt destilliertem Wasser*¹.

¹ Doppelt destilliertes Wasser ist deshalb notwendig, weil einfach destilliertes Wasser häufig noch deutlich oligodynamisch wirksame Kupfermengen enthält. Man kann diese

3. Unter gleichen *Temperaturbedingungen*.
4. Gegen den *gleichen Bakterienstamm*, der möglichst geringe Schwankungen seiner Silberresistenz (s. u.) aufweisen soll.
5. Gegen eine *gleiche Menge dieser Bakterien* (auch hierbei spielen Differenzen von einigen 1000 Bakterien pro Kubikzentimeter keine Rolle).
6. Muß schließlich die *Einwirkungsdauer* der Metalle auf die Bakterien-suspension bei allen Versuchen gleichlang sein.

Unter Beobachtung dieser Versuchsbedingungen kann man durch Vergleich mit dem von GOTTSCHALK beschriebenen „Normalkontaktversuch“ die oligodynamische Wirksamkeit eines unbekanntes Metalles bestimmen. Das von GOTTSCHALK zu seinem Normalkontaktversuch gewählte deutsche Fünfmarkstück eignet sich, obwohl es eine Kupfer-Silberlegierung ist, deshalb sehr gut als Vergleichsobjekt, weil Oberfläche und Reinheitsgrad (Legierung) bei allen Exemplaren als vollständig gleich anzusehen sind. Außerdem zeigt es fast keine Inaktivierungserscheinungen.

GOTTSCHALK fand, daß unter den gegebenen Bedingungen (die im einzelnen aus der Originalarbeit zu ersehen sind) das *Silberstück in 20 ccm Wasser*, mit einem durchschnittlichen Keimgehalt von 1—2000 Colikeimen pro Kubikzentimeter, *innerhalb einer Stunde* völlige *Sterilität* hervorruft; nach einer Viertelstunde ist dagegen erst ein Bruchteil der eingepflichten Keime abgetötet¹.

Der Normalkontaktversuch kann, abgesehen von seiner Verwertbarkeit als Maßstab der oligodynamischen Metallwirkung auch zur *Metallresistenzbestimmung* der einzelnen Bakterienstämme verwendet werden. Man geht dabei in der Weise vor, daß man die zu prüfenden Bakterien in einer Suspension von bekanntem Keimgehalt mit dem Fünfmarkstück bzw. den anderen Metallen in Kontakt bringt und die zur Abtötung des verwendeten Bacteriums erforderliche Zeit mit der Sterilisierungszeit im Normalkontaktversuch vergleicht; ein Bakterienstamm, der den Bedingungen des Normalkontaktversuches voll entspricht, wird als „Normalstamm“ bezeichnet.

Zur Bestimmung der Wirksamkeit oligodynamischer Silberwässer („Abgußwässer“, s. o.), die wegen ihrer absoluten Ungiftigkeit in der Praxis fast ausschließlich verwendet werden, hat der eine von uns (E.) ein Verfahren ausgearbeitet. Die von technischer Seite vielfach ausgeführte quantitative Bestimmung der Silberwässer nach ihrem *Metallgehalt* ist aus dem Grunde unbrauchbar, weil es bei der oligodynamischen Metallwirkung nicht auf die Menge des *gelösten Metalles*, sondern auf die *Menge der in Lösung befindlichen Metallionen* ankommt. Eine exakte Bestimmung der gelösten Metallionen aber stößt beim Silber auf solche Schwierigkeiten, daß die dazu notwendigen, diffizilen Verfahren für laufende praktische Untersuchungen nicht in Betracht kommen. Aber selbst angenommen, es würde in jedem Falle mit Hilfe der oben geschilderten elektrometrischen Methoden eine Messung der Silberionenkonzentration vorgenommen, so wäre auch dieses Verfahren nicht in allen Fällen geeignet, die *bactericide Wirksamkeit* des betreffenden Wassers richtig zu charakterisieren.

auch dadurch aus dem Wasser entfernen, daß man das Wasser durch Berkefeldfilter laufen läßt. Nach Passage von wenigen 100 l Wasser werden die Filter jedoch zur Kupferentfernung unbrauchbar („Vergiftung der Filter“). [s. GOTTSCHALK.]

¹ Über die genauere Zusammensetzung der deutschen „Silbermünzen“ vgl. Reichsgesetzblatt (s. Literaturverzeichnis).

So tritt z. B., nach den oben eingehend dargelegten Ausführungen LEITNERS, bei der Kochsalzhemmung der oligodynamischen Wirkung eine Abschwächung des bactericiden Effektes *ohne* eine Verringerung der Metallionenkonzentration ein (die Wirkungsabnahme erklärt sich in diesem Falle durch veränderte Adsorptionsverhältnisse für das Metallion am Bacterium). Es bleibt also bisher als einzig verlässliche und praktisch brauchbare Wertbestimmung oligodynamischer Wässer ihre Einstellung nach dem *Grade ihrer biologischen (bactericiden) Wirksamkeit*. Um einen Maßstab dafür zu gewinnen, war es zunächst nötig, ein *Vergleichswasser* („Standard-Silberwasser“) von bekanntem und konstantem oligodynamischem Effekte herzustellen.

Zu diesem Zwecke erwies sich ein durch Ag_2O aktiviertes Wasser als geeignet, welches gegen einen „Normalcolistamm“¹ eine genau bekannte Wirksamkeit entfaltet. Aus dem Vergleich der unbekanntem oligodynamischen Wässer mit dem Standardsilberwasser läßt sich die Wirkungsstärke der zu untersuchenden Wässer mit hinreichender Genauigkeit feststellen.

Literatur.

Schriften allgemeineren Inhalts.

- BLÜH, O. u. N. STARK: Die Adsorption. Braunschweig: F. Vieweg & Sohn 1929.
 EPHRAIM, FR.: Anorganische Chemie. Dresden u. Leipzig 1929.
 FREUNDLICH, H.: Capillarchemie, 2. Aufl. Leipzig 1922.
 — Grundzüge der Kolloidlehre. Leipzig: Akadem. Verlagsges. m.b.H. 1924.
 HOFMANN, K. A.: Lehrbuch der anorganischen Chemie, 6. Aufl. Braunschweig 1928.
 HÖBER, R.: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, 6. Aufl. Leipzig 1926.
 KRAUT, H.: Methoden der Adsorption und Elution. Aus C. OPPENHEIMER: Die Fermente und ihre Wirkungen, Bd. 3, S. 443. Leipzig 1922.
 LIESEGANG, R. E.: Kolloidchemie, 1914—1922; Wissenschaftliche Forschungsberichte, Naturwissenschaftliche Reihe, Bd. 6, S. 5 f. Dresden u. Leipzig 1922.
 MEYER-GOTTLIEB: Experimentelle Pharmakologie, 7. Aufl., S. 617 u. 699. Wien-Berlin 1925.
 NERNST, W.: Theoretische Chemie, 11. bis 15. Aufl. Stuttgart 1926.

Schriften über die oligodynamische Metallwirkung und verwandte Gebiete.

- ACÉL, D.: Über die oligodynamische Wirkung der Metalle. Biochem. Z. **112**, 23 (1920).
 AFFONSO, C. (1): Sur l'action oligodynamique des métaux. C. r. Soc. Biol. Paris **83**, No 26, 1179 (1920).
 — (2): L'action oligodynamique des métaux appliqués à la stérilisation des eaux. C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 1181—1183 (1920).
 ANDRESEN, P. H.: Über den Einfluß von Metallsalzen auf die Entwicklung von Bakterien. I. Silbersalze. Zbl. Bakter. I Orig. **105**, H. 6/8, 444 (1928). II. Silbersalze. Zbl. Bakter. I Orig. **107**, H. 6/7, 392 (1928).
 ANGERER, K. v.: Zit. nach K. HIRSCH.
 ANONYM: Reinheitsgrad der Metalle. Metallwirtsch. **9**, Nr 33, 682 (1930).
 ASCOLI u. IZAR: Physiopathologische Wirkung kolloidaler Metalle auf den Menschen. Berl. klin. Wschr. **1907**, Nr 21, 659.
 BAIL, O.: Über das Verhalten grampositiver Bakterien zur oligodynamischen Wirkung. Wien. klin. Wschr. **1919**, Nr 29, 751.
 BAUMGARTEN, A.: Über die oligodynamische Wirkung von Metallen auf Fermente. Med. Feldbl. 10. Armee **1917**, Nr 23, 6—8. Klagenfurt: Johann Leon sen.
 — u. A. LUGER (1): Über die oligodynamische Wirkung von Metallen auf Fermente. Wien. klin. Wschr. **1917**, Nr 39, 1222.

¹ Die Eichung der Silberresistenz von Bakterienstämmen kann unter sinngemäßer Modifikation des GOTTSCHALKSchen Normalkontaktversuches auch mit Hilfe des Standard-silberwassers vorgenommen werden (Näheres s. EICHBAUM).

- BAUMGARTEN, A. (2): Über die Wirkung verdünnter Metallsalzlösungen auf Diastase. Wien. klin. Wschr. **1917**, Nr 39, 1224.
- (3): Über die Wirkung von Metallen auf Bakterientoxine. Wien. klin. Wschr. **1917**, Nr 40, 1259.
- (4): Zur Theorie des sog. oligodynamischen Phänomens. (Erwiderung auf die Bemerkung P. SAXLS). Wien. klin. Wschr. **1918**, Nr 7, 188.
- BECHHOLD, H. (1): Desinfektion und Kolloidchemie. Z. Chem. u. Ind. Kolloide. **5**, H. 4, 22 (1909).
- (2): Probleme der Bakterienadsorption. Kolloidchem. Z. **23**, H. 1, 35 (1918).
- (3): Adsorptivdesinfektion durch Metallkombination und disperse galvanische Ketten. Z. Elektrochem. **1918**, Nr 11, 147.
- (4): Die Löslichkeit schwerlöslicher Silberverbindungen demonstriert an ihrer keim-schädigenden Wirkung. Kolloidchem. Z. **25**, H. 4, 158 (1919).
- (5): Silberkohle und Silberbolus. Münch. med. Wschr. **1923**, Nr 36, 1149.
- (6): Chlorsilber-Kieselsäure. Münch. med. Wschr. **1925**, Nr 39, 1625.
- (7): Keimsichere Filter. Gesdh.ing. **1926**, H. 9, 113.
- u. R. REINER (1): Adsorptivdesinfektion in Gegenwart anderer Adsorbentien. Z. Hyg. **96**, 17 (1922).
- — (2): Spezifische Adsorptionstherapie. Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 15, 631.
- BEHRING, E. v.: (1) Über Desinfektionsmittel und Desinfektionsmethoden. Z. Hyg. **9**, 395 (1890).
- (2): Der antiseptische Wert der Silberlösungen. Gesammelte Abhandlungen von Prof. BEHRING, I. Teil, S. 107. Leipzig 1893.
- (3): Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Leipzig 1894.
- (4): Über Desinfektion am lebenden Organismus. Desinfekt.lehre **1913**.
- BENEKE, W.: Die zur Ernährung der Schimmelpilze notwendigen Metalle. Zit. nach FICKER. Z. Hyg. **29**, 71 (1898).
- BERNHARD, H.: Untersuchungen über die desinfizierende Wirkung einiger neuer Silberpräparate. Zbl. Bakter. I Orig. **85**, 46 (1921).
- BERSIN, TH.: Die Beschleunigung der Dehydrierung von Merkaptoverbindungen durch Metalle. Ein Versuch zur Erklärung der oligodynamischen Wirkung der Metalle. Biochem. Z. **245**, 466 (1932).
- BIASIOTTI, A.: L'azione dei metalli colloidali sui germi patogeni. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **45**, 680 (1910).
- BIERNATZKI: Zit. nach HORELLI.
- BIRSTEIN u. REUSS: Beitrag zur Kinetik des Absterbens der Bakterien in Sauerstoff verschiedener Konzentration und bei verschiedenen Temperaturen. Biochem. Z. **25**, 367 (1910).
- BITTER, L.: Über das Absterben von Bakterien auf den wichtigeren Metallen und Baumaterialien. Z. Hyg. **69**, 483 (1911).
- BOHN, H.: Zur Kenntnis der Wirkung des kolloidalen Silbers im tierischen Organismus. Z. exper. Med. **54**, H. 1/2, 277 (1927).
- BOHTZ, H.: Untersuchungen über die Einwirkungen von Metallpulvern auf Bakterien. Med. vet. Inaug.-Diss. Gießen 1904.
- BOKORNY, TH. (1): Nochmals über die Wirkung stark verdünnter Lösungen auf lebende Zellen. Zbl. Bakter. II **16**, 259 (1906).
- (2): Übereinstimmen des Verhalten der Metalle der Kupfergruppe (Kupfer, Quecksilber, Silber) gegen Zellen niederer Pflanzen. Zbl. Bakter. II **16**, 267 (1906).
- BOLTON, M.: The effects of various metals on the growth of certain bacteria. Trans. Assoc. amer. Physicians **9** (1894).
- BRADFIELD u. PAULI: Zit. nach v. NEERGARD.
- BREDIG, G.: Anorganische Fermente. Leipzig: Wilh. Engelmann 1901.
- BROCHNOWSKI, P.: Über die Einwirkung verschiedener Unterlagen auf die Lebensfähigkeit der Bakterien. Diss. Petersburg 1901. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **32**, 136 (1902).
- BUCHMANN, W.: Die Bekämpfung der Chironomidenbrut in Hallen- und Sommerbädern, sowie Wasserversorgungsanlagen mit Chlor und Kupfer. Z. Gesdh.techn. u. Städtehyg. **1932**, H. 6, 235.

- BUCHSTAB, L.: Zur Frage über die oligodynamischen Wirkungen. Ref. Zbl. Hyg. **18**, 662 (1929).
- BULLOT, G.: Univ. California Publ. **1**, 199 (1904).
- BÜRGI u. LAUBENHEIMER: Desinfektions- und Sterilisationslehre. KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. **3**, S. 2. 1931.
- BUSCHKE, A. (1): Über das Wesen der oligodynamischen antibakteriellen Metallwirkung. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 595.
- (2): Die biologische Bedeutung der oligodynamischen Metallwirkung und ihre Beziehung zur Homopathie. Münch. med. Wschr. **1926**, 437.
- CAVA, LA: Azione oligodinamiche dei metalli sui batteri. Ref. Zbl. Hyg. **26**, 621 (1932).
- CERNOVODEANU, P. und HENRI, V.: Activation du pouvoir hémolytique de certains serums par les sels du magnésium. C. r. Soc. Biol. Paris **60**, No 26, 581 (1906).
- et STODEL: Action du mercure colloïdal électrique sur quelques microbes pathogènes. C. r. Soc. Biol. Paris **64**, No 21, 1063 (1908).
- CHICK u. MARTIN: Zit. nach GRASBERGER: Die Desinfektion in Theorie und Praxis. Leipzig 1913.
- CHRISTIAN: Die Bedeutung der Metalle als Desinfektionsmittel. Desinfekt. **4**, 217 (1911).
- CLARK, H. W. and S. O. GAGE: On the bactericidal action of copper. Zit. nach VON LINDEN. Zbl. Bakter. I Orig. **85**, 138 (1921).
- COBET, R. u. V. VAN DER REIS: Über den Einfluß der arsenigen Säure auf das Bakterienwachstum. Biochem. Z. **129**, 73 (1922).
- COHN, ERNST: Über den antiseptischen Wert des Argentum colloïdale Credé und seine Wirkung bei Infektionen. Zbl. Bakter. I Orig. **32**, Nr 11/12, 732, 804 (1902).
- CRAMER, C.: Über oligodynamische Erscheinungen in lebenden Zellen. Nachtrag zu der gleichnamigen Arbeit C. v. NÄGELIS. Neue Denkschr. allg. schweiz. Ges. Naturwiss. **33**. Zürich 1893—98.
- CREDÉ, B.: Lösliches Silber als inneres Antisepticum. Berl. klin. Wschr. **1901**, Nr 37, 941.
- u. J. L. BEYER: Silber und Silbersalze als Antiseptica. Leipzig: F. C. W. Vogel 1896.
- DEGKWITZ, R.: Neue Wege zur Sterilisierung. Klin. Wschr. **1929**, 342.
- DEMETER, K. J.: Über die Einwirkung von Katadynsilber auf die Mikroflora der Milch. Internat. Milchwirtsch.kongr. 1931, 2. Sektion: Chemie, Bakteriologie, Hygiene, Vortrag 37—77. Deutsche Ausgabe, S. 183. Kopenhagen 1931.
- DENNIS: Zit. nach TREBITSCH.
- DEUSSEN, E.: Die GRAMSCHE Bakterienfärbung, ihr Wesen und ihre Bedeutung. Z. Hyg. **85**, H. 2, 235 (1918).
- DIENERT, F. et P. ETRILLARD: Stérilisation des eaux par les métaux. C. r. Acad. Sci. Paris **192**, 185 (1931). Ref. Zbl. Hyg. **24**, 784 (1931).
- DOERR, R.: (1) Zur Oligodynamie des Silbers. Biochem. Z. **106**, 110 (1920).
- (2): Zur Oligodynamie des Silbers. 2. Mitt. Biochem. Z. **107**, 207 (1920).
- (3): Zur Oligodynamie des Silbers. 3. Mitt. Biochem. Z. **113**, 58 (1921).
- u. W. BERGER: Zur Oligodynamie des Silbers. 4. Mitt. Biochem. Z. **131**, 351 (1922).
- DRECHSEL, O.: Zur Kenntnis der sog. oligodynamischen Erscheinungen. Zbl. Bakter. II **53**, 289 (1921).
- DROSSBACH: Zit. nach HAILER: Die Desinfektion. WEYLS Handbuch der Hygiene, S. 966f. Leipzig 1922.
- DRZEWINA u. BOHN: Zit. nach FÉLIPPE u. MARTINS.
- DUBOIS, R.: Sur la toxicité du cuivre à l'égard des moisissures. C. r. Acad. Sci. Paris **176**, No 21, 1498—1500 (1923).
- EGG, C.: Zur Mikrobestimmung des Silbers in oligodynamischen Wässern. Schweiz. med. Wschr. **1929**, Nr 4, 84.
- u. A. JUNG: Mikrochemischer Beitrag zur Bactericidie von Silber und Kupfer. Mikrochemie, Festschrift für PREGEL, S. 46. Wien u. Leipzig 1930.
- EGMOND, A. A. J. VAN: Über die Wirkung einiger Arzneimittel bei partiellem Herzblock, nebst Versuchen über Entstehen von Herzblock durch oligodynamische Metallwirkung. Pflügers Arch. **180**, 149 (1920).
- EICHBAUM, F. (1): Erfahrungen und Beobachtungen von säurefesten Stäbchen. Z. Immunforsch. **74**, 31 (1932).

- EICHBAUM, F. (2): Die Wertbestimmung oligodynamischer Silberwässer im biologischen Versuch. Zbl. Bakter. I Orig. **126**, 128 (1932).
- EISENBERG (1): Über spezifische Adsorption von Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **81**, 72 (1918).
- (2): Untersuchungen über spezifische Desinfektionsvorgänge. 2. Mitt. über die Wirkung von Salzen und Ionen auf Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **82**, 69 (1919).
- EMSLANDER, R.: Eine oligodynamische Metallwirkung in der Natur. Kolloid.-Z. **27**, 254 (1920).
- ERDSTEIN, F. u. L. FÜRTH: Zur Kenntnis der Wirkung blanker Metalle auf Toxine. Biochem. Z. **118**, 256 (1921).
- ESMARCH, E. v.: Verbreitung von Infektionserregern durch Gebrauchsgegenstände und ihre Desinfektion. Hyg. Rdsch. **11**, 56 (1901).
- EULER u. LINDNER: Zit. nach SEIFFERT.
- FALTA, W. u. M. RICHTER-QUITTNER: Über die sog. oligodynamische Wirkung von Schwermetallen und Schwermetallsalzen. Biochem. Z. **115**, 39 (1921).
- FEIGL, F.: Über silberspezifische Reagenzien und über einen neuen empfindlichen Nachweis von Silber. Ref. Chem. Zbl. **1928 II**, 1593.
- FÉLIPPE, C. et TH. MARTINS: Inactivation et activation oligodynamique de l'argent. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1365 (1927).
- FICKER, M.: Über Lebensdauer und Absterben von pathogenen Keimen. Z. Hyg. **29**, 1 (1898).
- FISCHER, MAXIMILIAN: Über das Wesen der Oligodynamie und ähnliche Reizerscheinungen. Arch. Hyg. **94**, 215 (1924).
- FOÀ u. AGAZOTTI: Über die physiologische Wirkung kolloidaler Metalle. Biochem. Z. **19**, 1 (1909).
- FRANCKE, K.: Einige neue Eigentümlichkeiten von festen Körpern, besonders von Metallen. München: Seits u. Schauer 1899.
- FREUNDLICH, H. u. K. SÖLLNER: Zur Erklärung der oligodynamischen Wirkung. Biochem. Z. **203**, 3 (1928).
- FRIEDBERGER, E.: Demonstration oligodynamischer Wirkungen an Leuchtbakterien. Berl. mikrobiol. Ges., Sitz. 14. Febr. 1921. Berl. klin. Wschr. **1921**, Nr 31, 897.
- FRIEDENTHAL, H.: Absolute und relative Desinfektionskraft von Elementen und chemischen Verbindungen. Biochem. Z. **94**, 47 (1919).
- GARDELLA, E.: Azione dei siero-metalli sullo sviluppo di alcuni microorganismi con speciale riguardo al bacillo della difterite. Ref. Zbl. Hyg. **1**, 351 (1922).
- GERSBACH, A.: Über die oligodynamische Wirkung der Metalle auf Bakterien. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1923**, Nr 2, 17.
- GEPPERT, J.: Wirkung des Sublimats auf Milzbrandsporen. Dtsch. med. Wschr. **1891**, Nr 37, 1065.
- GOMPERTZ: Zit. nach TREBITSCH.
- GOTSCHLICH, E.: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE und WASSERMANN, Bd. 3, S. 468. 1913.
- GOTTSCHALK, H. (1): Eine einfache Standardmethode für oligodynamische Versuche mit Silber. Zbl. Bakter. I Orig. **122**, 400 (1931).
- (2): Über den Einfluß einiger Faktoren auf die oligodynamische Wirkung. Zbl. Bakter. I Orig. **123**, 468 (1932).
- GRETT: Zit. nach TREBITSCH.
- GROS, O. (1): Über den Vorgang der baktericiden Wirkung der Silberpräparate in kochsalzhaltigem Milieu. Münch. med. Wschr. **1911**, 2659.
- (2): Über den Wirkungsmechanismus kolloidaler Silberhalogenide. Arch. f. exper. Path. **70**, 375 (1912).
- GRUBER, v.: Über die Methoden der Prüfung von Desinfektionsmitteln. 7. internat. Kongr. Hyg. u. Demographie London, 10—17. Aug. 1891. Ref. Zbl. Bakter. I Orig. **11**, 115 (1891).
- GUTSTEIN, M.: Über die Giftigkeit von Schwermetallsalzen für Mikroorganismen. Zbl. Bakter. I Orig. **124**, 572 (1932).
- HAHN, FRIEDRICH L. (1): Über den Nachweis kleinster Stoffmengen bei größter Verdünnung (Magnesium, Nitrat, Kupfer). Festschr. zur Jahrhundertfeier des physikalischen Vereins Frankfurt a. M., 1924, S. 1.

- HAHN, FRIEDRICH L. (2): Ein katalytischer Nachweis für höchst verdünnte Ag-Lösungen. Ber. dtsch. chem. Ges., Mai **1932**, 840.
- HAILER, E. (1): Chemische Grundlagen der Desinfektionswirkung. Zbl. Bakter. I Orig. **89**, 2 (1922).
- (2): Die Desinfektion. Aus WEYLS Handbuch der Hygiene, S. 966f. Leipzig 1922.
- HALSTED: J. amer. med. Assoc. **60**, Nr 15 (1913). Zit. nach E. LEXER.
- HÄMÄLÄINEN, R.: Über die oligodynamische Einwirkung der Silbersalze auf den Staphylococcus aureus. Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim A **13**. Helsinki 1931.
- HÄNDEL, M. u. E. SEGALL: Zur Frage der sog. oligodynamischen Wirkungen. Versuche über den Einfluß metallischen Kupfers auf Blutkatalase. Z. Hyg. **97**, 1 (1923).
- HAUPT: Fortschritte in der Reinigung von Oberflächenwasser. Jahrbuch „vom Wasser“, Bd. 2, S. 15. Verlag „Chemie“ 1928. Zit. nach OLSZEWSKI.
- HAUSMANN, M.: Die oligodynamische Wirkung des Kupfers. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **49**, Nr 27, 1017 (1919).
- HAUSMANN, W.: Über Strahlenhämolyse. Strahlenther. **9**, 46 (1919).
- u. W. KERL: Zur Kenntnis der oligodynamischen Hämolyse. Biochem. Z. **112**, 122 (1920).
- HEESTERMANN, J. E.: Oligodynamische Wirkungen. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **75**, 321 (1923/24).
- HERZBERG, K.: Die Beteiligung des Sauerstoffes bei der oligodynamischen Metallwirkung. Zbl. Bakter. I Orig. **90**, 113 (1923).
- HESS, L. u. REITLER, R. (1): Über Hämolyse durch oligodynamische Metallwirkung. Med. Klin. **1920**, Nr 38, 982.
- — (2): Über die Einwirkung von Metallen auf Sera. Biochem. Z. **123**, 51 (1921).
- HEUBNER, W. (1): Bemerkungen zur Wirkungsweise des Quecksilbers. Biochem. Z. **145**, 431 (1924).
- (2): Über homöopathische Dosen. Süddtsch. Mh., Febr.-H. **1932**, 368.
- HIRSCH, K.: Die Kupferresistenz der Spirochäten vom Weiltyp und Versuche über die Reinzüchtung von Wasserspirochäten auf Kupfer Nährböden. Z. Immun.forsch. **71**, H. 5/6, 459 (1931).
- HOFFMANN, L.: Aseptisches Metallpulver. Berl. tierärztl. Wschr. **1902**, 1, 109.
- HOFMANN, P. (1): Studien über die oligodynamische Wirkung von Metallen und Metallsalzen auf Bakterien bei verschiedenen Sauerstoffspannungen. Zbl. Bakter. I Orig. **114**, 216 (1929).
- (2): Über die bactericide Wirkung von Silargel und Adsorgan. Berl. tierärztl. Wschr. **1930**, Nr 1, 2.
- HORELLI, V.: Über die Oligodynamie der Elemente bei Mykobakterien mit besonderer Berücksichtigung der Theorie von J. A. MURTO: Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim A **13**. Helsinki 1931.
- HOTSCHKISS, M.: Studies on salt action VI. The stimulating and inhibitive effect of certain cations upon bacterial growth. Ref. Zbl. Hyg. **7**, 395 (1924).
- HÜBENER: Zit. nach BITTER.
- HÜNE: Die begünstigende Reizwirkung kleinster Mengen von Bakteriengiften auf die Bakterienvermehrung. Zbl. Bakter. I Orig. **48**, 135 (1909).
- HUNDESHAGEN, C. u. F. LEIBBRAND: Über die antiseptischen Eigenschaften von Silber und seinen Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung von Yxin. Med. Klin. **1927**, Nr 48, 1859.
- HYKES, O. V.: Influence des métaux lourds sur les Cténophores. C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 328 (1930).
- ISRAEL, O. u. TH. KLINGMANN: Oligodynamische Erscheinungen (von NÄGELI) an pflanzlichen und tierischen Zellen. Virchows Arch. **147**, 293 (1897).
- IVEKOVIC, H.: Versuche über die Verwendung von Kupfer und Silber zur Vernichtung der Mikro- und Makroorganismen im Schwimmbekkenwasser. Z. Gesdh.techn. u. Städtehyg. **1932**, H. 6, 251.
- IZAR, G. (1): Wirkung der Silbersalze auf die Autolyse der Leber. Biochem. Z. **20**, 249 (1909).
- (2): Über den Einfluß von Silberhydrosolen und Salzen auf den Stickstoffumsatz. Biochem. Z. **20**, 266 (1909).
- JAKOBSON, F. u. E. LANGER: Experimentelle Untersuchungen über antigenorrhische Silberpräparate. Klin. Wschr. **1924**, Nr 39, 1760.

- JENSEN, K. A.: Die fördernde Wirkung einiger Metallsalze auf das Bakterienwachstum im besonderen Hinblick auf die Züchtung von Tuberkelbacillen. *Z. Immunforsch.* **46**, 59 (1926).
- JOACHIMOGLU, G.: Wirkung von Sublimat, Phenol und Chinin auf die Hefe. *Biochem. Z.* **130**, 239 (1922).
- JUNG, A.: Oligodynamie des Silbers. *Schweiz. med. Wschr.* **1932**, Nr 11, 262. Referatenteil. Mitt. I. Tagg freie Ver.igg schweiz. Physiol. in d. physiol.-chem. Anstalt Basel, 30. Jan. 1932.
- KOCH-LANGENTREU, J.: Die Oligodynamie in der Zahnheilkunde. *Vjschr. Zahnheilk.* **39**, 214 (1932).
- KÖHLER, R.: Über oligodynamische Wirkungen von Metallen auf Bakterien und höhere Pflanzen. *Zbl. Physiol.* **34**, 145 (1920).
- KOLTHOFF, I. M.: Zwei empfindliche Reaktionen zum Nachweis von Kupfer und einige Bemerkungen über die Rhodaninprobe auf Silber nach FEIGL. *Ref. Chem. Zbl.* **101 II**, 1256 (1930).
- KONRICH, F. (1): Über oligodynamische Trinkwassersterilisierung vermittels des Katadynverfahrens. *Gesdh.ing.* **1929**, H. 47, 804. Siehe auch *Arb. Reichsgesdh.amt* **62**, H. 2 (1930).
- (2): Über die Kombinierung keimdichter Filter mit Katadyn (oligodynamische Wirkung). *Wschr. Gas- u. Wasserfach* **1931**, H. 15, 329. Siehe auch *Arb. Reichsgesdh.amt* **64**, 39 (1931).
- KRAEMER: Zit. nach BITTER.
- KRAUSE, G. A. (1): Neue Wege zur Wassersterilisierung. München: J. F. Bergmann 1928.
- (2): Oligodynamische Wassersterilisierung durch Katadynsilber. *Gesdh.ing.* **1929 II**, 500.
- KUHN, F.: Catgut steril vom Schlachtthier, vor dem Drehen mit Jod oder Silber behandelt. *Dtsch. Z. Chir.* **104**, 346 (1910).
- KÜMMEL, F.: Oligodynamische Wirkungen. Übersicht über den derzeitigen Stand der Frage. *Pharmaz.-Ztg* **74**, 933 (1929).
- KRÖNIG, B. u. TH. PAUL: Die chemischen Grundlagen der Lehre von der Giftwirkung und Desinfektion. *Z. Hyg.* **25**, 1 (1897).
- KRUSE: Zit. nach SEIFFERT.
- KUROKAWA, A.: Über die hämolytische und bactericide Wirkung verschiedener Arten von Metallpulvern. *Z. Immunforsch.* **44**, 127 (1925).
- KUROYA, M.: Electric solution tension of metals and their desinfective action (I. report). The effect of metalpowder upon the desinfective action of metal salts. *Ref. Zbl. Hyg.* **14**, 565 (1927).
- KUSUNOKI, M.: On the bactericidal action of hydrosol of silver. *Ref. Zbl. Hyg.* **7**, 395 (1922).
- LANGER, B.: (1) Keimmenge und Desinfektionserfolg. *Z. Hyg.* **96**, 92 (1922).
- (2): Weitere Untersuchungen über einige den Tuberkelbacillen verwandte Saprophyten. *Z. Hyg.* **93**, 43 (1921).
- LANGER, H.: Über den Einfluß von Metallsalzen auf die Diastase in lebenden Pflanzenzellen. *Wien. klin. Wschr.* **1917**, Nr 40, 1260.
- LAUBENHEIMER, K.: Über die Einwirkung von Metallen und Metallsalzen auf Bakterien und Bakteriengifte. Versuche zur praktischen Verwendung der oligodynamischen Wirkung von Metallen. *Z. Hyg.* **92**, 78 (1921).
- LEIST, M.: Die oligodynamische Wirkung zahnärztlich verwendeter Substanzen. Gleichzeitig ein Beitrag zur Rhodanfrage. *Österr. Z. Stomat.* **1923**, H. 7, 414.
- LEITNER, N. (1): Oligodynamie — eine Metallionenwirkung. *Klin. Wschr.* **1929**, Nr 42, 1952.
- (2): Zur Phänomenologie der oligodynamischen Wirkung; „Die Salzhemmung“. *Zbl. Bakter. I Orig.* **112**, 368 (1929).
- (3): Der Einfluß von Elektrolyten auf die bactericide Wirkung von Kupfer- und Silber-salzen. *Ref. Biochem. Z.* **221**, 42 (1930).
- LEXER, E.: Die Verwendung von Silberplättchen in der Chirurgie. *Zbl. Chir.* **1915**, Nr 14, 217.
- LIESE, W.: Zur Theorie der Sporendesinfektion mit Schwermetallsalzen. *Z. Hyg.* **102**, 517 (1924).
- LINDEN, M. v. (1): Über die bisherigen Tatsachen und die therapeutischen Aussichten der Kupfertherapie. *Erg. inn. Med.* **17**, 116 (1919).

- LINDEN, M. v. (2): Die entwicklungshemmende Wirkung von Kupfersalzen auf Krankheit erregende Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **85**, 136 (1920).
- (3): Entwicklungshemmende Wirkungen von Kupfer-Glasverbindungen auf das Wachstum von Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **85**, 136 (1920).
- LIVINGSTONE, G. S.: The vitality and viability of hemolytic streptococci in water. Amer. J. Hyg. **1921**, 239.
- LOCKE: On a supposed action of distilled water as such on certain animal organisms. J. of Physiol. **8**, 319 (1895). Zit. nach v. EGMOND.
- LOEB, J.: Die Hemmung verschiedener Giftwirkungen auf das befruchtete Seeigellei durch Hemmung der Oxydationen in demselben. Biochem. Z. **29**, 80 (1910).
- LÖHNER, L. (1): Über oligodynamische Wirkungen von Metallen auf lebende Zellen. Med. Feldbl. **10**. Armee **1917**, Nr 23, 9—11. Klagenfurt: Joh. Leon sen. Ref. Zbl. Physiol. **33**, 161 (1919).
- (2): Über „keimfreie Höfe“ und „Randwulstbildungen“ als biologische Folgen oligodynamischer Metallwirkungen. Wien. klin. Wschr. **1919**, Nr 37, 911.
- u. B. E. MARKOWITZ: Zur Kenntnis der oligodynamischen Metallgiftwirkungen auf die lebendige Substanz. I. Mitt. Paramäcierversuche. Pflügers Arch. **195**, 417 (1922).
- LUGER, A. (1): Über die Wirkung von Metallen auf Bakterientoxine. Med. Feldbl. **10**. Armee **1917**, Nr 23, 8—9. Klagenfurt: Joh. Leon sen.
- (2): Über die durch Metalle, Metallsalze und flüchtige Desinfizientien hervorgerufenen keimfreien Höfe auf Bakterienplatten (nebst Bemerkungen zur Frage der Fernwirkungen von Metallen und Metallsalzen). Wien. klin. Wschr. **1920**, Nr 38, 833.
- (3): Über Hämolyse durch oligodynamische Metallwirkung. Med. Klin. **1920**, Nr 48, 1239.
- (4): Über die Wirkung metallischen Kupfers und Silbers auf Diastase. Biochem. Z. **117**, 153 (1921).
- MADER, A.: Zur antibakteriellen Wirkung von Silber-Adrenalinverbindungen. Münch. med. Wschr. **1921**, Nr 11, 331.
- MATSUNAGA, T.: Experimentelle Untersuchungen über die bactericide Wirkung der Metalle (Kupfer und Silber) „in vivo“. Zbl. Bakter. I Orig. **82**, 311 (1919).
- MENEGHETTI, E.: Über hämolytische und koagulierende Wirkungen der Metallionen. Biochem. Z. **131**, 38 (1922).
- MESSERSCHMIDT, TH.: Das Desinfektionsvermögen der Metalle und seine Ursachen mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung des Kupfers. Z. Hyg. **82**, 289 (1916).
- MICHAELIS, L. u. KURT G. STERN: Über den Einfluß von Schwermetallen und Metallkomplexen auf proteolytische Vorgänge. Stud. Rockefeller Inst. med. Res. **81**, 231. New York 1932.
- MILLER, W. (1): Über die antiseptische Eigenschaft einiger Goldpräparate. Verh. dtsch. odontol. Ges. **1**, H. 2 (1889).
- (2): Independent Praktitioner 1884. Zit. nach MILLER: Die Mikroorganismen der Mundhöhle, S. 278. Leipzig: Georg Thieme 1892.
- MITTELBACH, HILDEGARD: Über die desinfizierende Wirkung der Kupfersalze. Zbl. Bakter. I Orig. **86**, 44 (1921).
- MÖLLER, K.: Über die Wirkungsweise der bactericiden Silberverbindungen usw. Ref. Zbl. Hyg. **18**, 764 (1929).
- MORITSCH, P.: Das Blattsilber in der Wundbehandlung. Zbl. Chir. **56 II**, 140 (1929).
- MURTO, I. A.: Über die Oligodynamie. Acta Soc. med. fenn. Duodecim A **13**, H. 2, Nr 3, 1—24 (1930).
- MYLIUS, F.: Reinheitsgrade von Metallen des Handels. Z. anorg. u. allg. Chem. **74**, 407 (1912).
- MYLIUS u. FÖRSTER: Über die Beurteilung von Glasgefäßen zu chemischem Gebrauche. Die Einwirkung von Wasser auf Glas. Z. anal. Chem. **31**, 241 (1898). (Zit. nach FICKER).
- NAGEL: Über die Erhöhung der antiseptischen Wirkung des Sublimates in sauren Lösungen. Z. Hyg. **105**, 495 (1926).
- NÄGELI, C. VON: Über die oligodynamischen Erscheinungen an lebenden Zellen. (Mit einem Vorwort von S. SCHWENDENER und einem Nachtrag von C. CRAMER). Neue Denkschr. allg. schweiz. Ges. Naturwiss. **33 I** (1893).

- NATONEK, D. u. H. REITMANN: Beobachtungen über die antibakterielle Wirkung von Münzen auf Nährböden. *Z. Hyg.* **79**, 345 (1915).
- NEERGARD, K. v.: (1) Bestimmung des kolloidal gelösten Silbers und seines Ionisationsgrades in Gegenwart von kolloidalem Silber usw. *Arch. f. exper. Path.* **100**, 162 (1923).
- (2): Experimentelles zur intravenösen Silbertherapie. 2. Mitt.: Der Einfluß der Körper-elektrolyte auf die Löslichkeit der Silbersalze. *Arch. f. exper. Path.* **107**, 316 (1925).
- (3): Experimentelles zur intravenösen Silbertherapie. 3. Mitt.: Die Löslichkeit der Silbersalze im Blut und Körpermilieu mit Berücksichtigung der Silbereiweißverbindungen. *Arch. f. exper. Path.* **108**, 295 (1925).
- (4): Experimentelles zur intravenösen Silbertherapie. 4. Mitt.: Die Silberionenkonzentration beim Vorgang der Desinfektion im physiologischen Milieu. *Arch. f. exper. Path.* **109**, 143 (1925).
- (5): Experimentelles zur intravenösen Silbertherapie. 5. Mitt.: Spielen unbekannte physikalische Kräfte im Sinne der Oligodynamie SAXLS eine Rolle bei der intravenösen Silbertherapie? *Arch. f. exper. Path.* **109**, 164 (1925).
- (6): Experimentelles zur intravenösen Silbertherapie. 6. Mitt.: Über die Möglichkeit einer bactericiden Wirkung von intravenös verabreichten, ionisierten Silbersalzen bei Infektionskrankheiten. *Arch. f. exper. Path.* **110**, 103 (1925).
- (7): Zur wissenschaftlichen Grundlage der Silbertherapie. *Schweiz. med. Wschr.* **1925**, Nr 29, 661.
- (8): Ein Beitrag zur Theorie der Silbersalzwirkung. *Dermat. Z.* **43**, 266 (1925).
- (9): Entgegnung zu den vorstehenden Bemerkungen von Priv.-Doz. Dr. P. SAXL. *Arch. f. exper. Path.* **111**, 307 (1926).
- (10): Über die Brauchbarkeit der Metalltherapie bei Infektionskrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, Nr 36, 1509.
- (11): Kritik der Messung von Silberionen in Lösungen von kolloidem Silber im Anschluß an neuere Ergebnisse der H-Ionenmessung. *Arch. f. exper. Path.* **147**, 81 (1930).
- NEISSER, M. (1): Tagg freie Ver.igg Mikrobiol. **1906**. *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **38**, 98f. (1906).
- (2): Neuere über die oligodynamische Wirkung des Silbers. *Klin. Wschr.* **1932**, 1484.
- NORDENSON, H.: (1) Über spontane Kolloidbildung von Metallen im Kontakt mit einem Dispersionsmittel. *Kolloidchem. Beih.* **7**, 91 (1915).
- (2): Über die Kolloidbildung von Metallen bei ihrer Bestrahlung mit Licht-, Röntgen- und Radiumstrahlen, in Kontakt mit einem Dispersionsmittel. *Kolloidchem. Beih.* **7**, 110 (1915).
- NORTHROP, J. H. u. P. H. KRUIF: Zit. nach LEITNER.
- OLSZEWSKI, W. (1): Das neue Chlor-Kupfer-Silberungsverfahren und seine Bedeutung für die Badewasserreinigung. *Das Bad*, Juni **1930**, Nr 6.
- (2): Die Desinfektion von Wasser mit Silberwalzen sowie Katadynsilber. *Jahrbuch „vom Wasser“*, Bd. 3, S. 91. 1929.
- ORNSTEIN, G. u. R. KROKE: Chlorkupferung und Chlorsilberung in der Wasser- und Abwasserbehandlung. *Gesdh.ing.* **53**, 153 (1930).
- PAUL, TH.: Zit. nach BOHN, H.
- PEREIRA, C.: Oligodynamische Silberwirkung in der Wurmbiologie. *Ref. Chem. Zbl.* **2**, 441 (1930).
- PFAB, B. (1): Das Wasserbett in der Chirurgie. *Arch. klin. Chir.* **132**, 764 (1924).
- (2): Die keimtötende Fernwirkung der Metalle und ihre Bedeutung für die Wundbehandlung. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **38**, 575 (1925).
- (3): Über die oligodynamische Wirkung der Metalle. *Münch. med. Wschr.* **1928**, Nr 45, 1917.
- (4): Über Verbrennungen und ihre Behandlung mit Silber. *Münch. med. Wschr.* **1930**, Nr 20, 857.
- (5): Über Wundbehandlung mit Metallen. Vortrag vor d. wissenschaftl. Ärztever. Steiermark, März **1931**.
- PFEIFFER, H.: Über oligodynamische Wirkungen. *Med. Feldbl. 10. Armee* **1917**, Nr 23, 1—6. Klagenfurt: Joh. Leon sen.

- PFEIFFER, H. u. H. KADLETZ (1): Das reduzierte Fuchsin als Indikator der oligodynamischen Wirkung des Kupfers. *Wien. klin. Wschr.* **1917**, Nr 32, 997.
- (2): Über die oligodynamische Wirkung verschiedener Kupfersalzlösungen. *Wien. klin. Wschr.* **1917**, Nr 39, 1221.
- PICHLER, F. u. A. WÖBER: Biologische Studien über die Adsorption aus verschiedenen Metallsalzlösungen. *Biochem. Z.* **132**, 420 (1922).
- PLOTO, O. v. (1): Der Einfluß kolloidaler Metalllösungen auf niedere Organismen und seine Ursachen. *Biochem. Z.* **110**, 1 (1920).
- (2): Der Einfluß kolloidaler Lösungen nach Übertragung des Pilzmycels aus verschiedenen Nährsubstraten. *Biochem. Z.* **110**, 33 (1920).
- POETSCHKE, P.: Keimtötende Wirkung von Zahnzementen. *Ref. Zbl. Bakter. Ref.* **64**, 480 (1916).
- POULSEN: Zit. nach v. NEERGARD.
- RANKIN, A. C.: The germicidal action of metals and its relation to the production of peroxyde hydrogen. *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **48**, 562 (1911).
- REICHENBACH, H.: Die Absterbeordnung der Bakterien und ihre Bedeutung für Theorie und Praxis der Desinfektion. *Z. Hyg.* **69**, 170 (1911).
- REICHSGESETZBLATT: Teil I, 1932. Berlin, 26. März 1932.
- REITLER, R.: Untersuchungen über die Kolloidstabilität des Serums mittels oligodynamischer Metallwirkung und ihre diagnostische Verwertbarkeit. *Biochem. Z.* **136**, 449 (1923).
- RENNER, J.: Bakterienadsorption und Adsorptivdesinfektion unter spezieller Berücksichtigung der Chlorsilberkieselsäure. *Z. Hyg.* **109**, 1 (1929).
- RISLER, J. et PLANET: Action bactéricide de l'argent irradié. *Ref. Zbl. Hyg.* **24**, 107 (1931).
- ROSENBERG, D.: Oligodynamische Metallwirkung und Hämolyse. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 45, 2057.
- ROSENKRANZ, H.: Untersuchungen über die praktische Verwertbarkeit der oligodynamischen Wirkung der Kupfersalze auf Bakterien. *Arch. f. Hyg.* **89**, 253 (1920).
- ROTHSCHILD, P.: Über spezifische Hemmungen der Lipase, insbesondere durch Fluorid. *Biochem. Z.* **206**, 186 (1926).
- RUETE, A. E.: Über die oligodynamische Wirkung unseres Silberpulvers. *Klin. Wschr.* **1925**, 2499, Nr 52.
- RUGE, H.: Zur Frage der Trinkwasserentkeimung in den Tropen. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **36**, 208 (1932).
- SALMONY, A.: Katadyn, eine neue Wassersterilisation. *Wasser u. Gas* **20**, 300 (1929). *Ref. Zbl. Hyg.* **21**, 773 (1930).
- SALUS, G.: Oligodynamische Metallwirkungen. *Wien. klin. Wschr.* **1919**, Nr 51, 1220.
- SAXL, P. (1): Über die keimtötende Fernwirkung von Metallen (oligodynamische Wirkung). *Wien. klin. Wschr.* **1917**, Nr 23, 714.
- (2): Über die Verwendung der keimtötenden Fernwirkung des Silbers für die Trinkwassersterilisation. *Wien. klin. Wschr.* **1917**, Nr 31, 965.
- (3): Die oligodynamische Wirkung der Metalle und Metallsalze. Bemerkung zu den Arbeiten von PFEIFFER und KADLETZ, LUGER und BAUMGARTEN. *Wien. klin. Wschr.* **1917**, Nr 45, 1426.
- (4): Über die keimtötende Fernwirkung von Metallen und Metallsalzen. *Med. Klin.* **1917**, Nr 28, 764.
- (5): Neue Beobachtungen über die Fernwirkung oligodynamisch wirkender Substanzen. *Wien. klin. Wschr.* **1919**, Nr 40, 975.
- (6): Die oligodynamische Wirkung der Metalle und Metallsalze. Wien: Julius Springer 1924.
- SCHADE, H. (1): Über Metalljodionenkatalyse. *Z. exper. Path. u. Ther.* **1**, 603 (1905).
- (2): Die Bedeutung der Katalyse in der Medizin. Kiel: Mühlau 1907.
- SCHADEE VAN DER DOES: Die Aufhebung der Koagulationsfähigkeit gewisser Eiweißkörper durch metallisches Silber. *Hoppe-Seylers Z.* **24**, 351 (1898).
- SCHENK, F.: Über den Einfluß von Metallen auf die Vermehrung von Mikroorganismen in Gelatine. *Österr.-ung. Vjschr. Zahnheilk.* **17**, 13 (1901).

- SCHICK, F.: Die Bakterien des infizierten Wurzelkanals und ihre Bekämpfung zur Durchführung einer erfolgreichen Wundbehandlung. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1931**, Nr 7, 369.
- SCHILL: Über die Fortschritte auf dem Gebiete der bakteriologischen Technik. Jber. Ges. Natur- und Heilk. Dresden **1891/92**, 55.
- SCHLEE, H. u. E. ZWEIFEL: Über das Verhalten von Silberpräparaten, insbesondere von Kollargol im Organismus. Z. Hyg. **102**, 454 (1924).
- SCHLOSSBERGER, H.: Über die keimtötende Wirkung der Metalle und Metallsalze. Med. Klin. **1918**, Nr 9, 204.
- SCHMIDT, H.: Über die Wirkung intravenöser Kollargolinjektionen bei septischen Erkrankungen. Dtsch. med. Wschr. **1903**, Nr 15/16, 259, 282.
- SCHMIDT, O.: Untersuchungen über die Anwendung von Metallpulvern in der Chirurgie. Vet.-med. Inaug.-Diss. Gießen 1903.
- SCHMIDT, L. u. LONG YUNG LEE: Über das Verhalten der durch Desinfizienten geschädigten Bakterien gegenüber den Abwehrkräften des Körpers. Z. Hyg. **101**, 175 (1923).
- SCHNABEL, A.: Über Metallwirkung auf Bakterien. Klin. Wschr. **1922**, Nr 8, 389.
- SCHÖLLER, W. u. A. HECK: Zur Theorie der Desinfektion. Biochem. Z. **140**, 28 (1923).
- SCHREUS, H. TH.: Über die Verwendung von Zinkmull zur Behandlung von Unterschenkelgeschwüren. Münch. med. Wschr. **1931**, Nr 38, 1604.
- SCHUMACHER, J. (1): Über die Wirkung der Silbersalze auf die Zelle. Med. Klin. **1922**, Nr 5, 159.
- (2): Disk.bem. Vortr. SÜPFLE 9. Tagg dtsch. Ver.igg Mikrobiol. Würzburg **1922**. Zbl. Bakter. I Orig. **89**, 116 (1922).
- (3): Über oligodynamische Metallwirkung. Biochem. Z. **134**, 398 (1923).
- SCHWARZ: Zit. nach TREBITSCH.
- SEER: Zit. nach ZIMMER.
- SEIFFERT, W. (1): Untersuchungen über den Einfluß oligodynamischer Metallwirkungen auf das Wachstum von Bakterien. (Ein Beitrag zu ARNDTS biologischem Grundgesetz.) Münch. med. Wschr. **1920**, Nr 50, 1437.
- (2): Der LÖHNERSche Randwulst am keimfreien Hof als Stütze des ARNDTSchen Grundgesetzes. Biochem. Z. **129**, 50 (1922).
- SHIGA, A.: Zit. nach K. HIRSCH.
- SMIRNOV, O.: Die gegenwärtige Bewertung der Rolle der Salzsäure bei der Desinfektion mit Sublimat. Ref.: Zbl. Hyg. **27**, 252 (1932).
- SPÄT, W.: Untersuchungen über die oligodynamische Fernwirkung. Wien. klin. Wschr. **1920**, Nr 24, 509.
- SPIRO, K. (1): Die oligodynamische Wirkung des Kupfers. Münch. med. Wschr. **1915**, Nr 47, 160.
- (2): Die oligodynamische Wirkung des Kupfers. Ein Beitrag zur Lehre vom Antagonismus. Biochem. Z. **74**, 265 (1916).
- STEIN, G.: Untersuchungen über die oligodynamische Wirkung des Silbers mit besonderer Berücksichtigung seiner Brauchbarkeit zur Wurzelfüllung. Z. Stomat. **1930**, H. 1, 1.
- STERN, K. G.: Über die autolytische Wirksamkeit der tierischen Gewebsproteinasen und ihre Beeinflussung durch Schwermetalle. Stud. Rockefeller Inst. med. Res. **79**, 301. New York 1931.
- STICKDORN, W.: Die keimtötende Kraft des Wassers und wässriger Lösungen auf Rotlaufbacillen. Zbl. Bakter. I Orig. **81**, 549 (1918).
- STRECK, A.: Über die oligodynamische Wirkung des Kupfers auf Bakterien. Hyg. Rdsch. **1919**, Nr 20/21, 685, 717.
- SÜPFLE, K. (1): Die oligodynamische Wirkung der Schwermetalle. Münch. tierärztl. Wschr. **1920**, Nr 16.
- (2): Über die oligodynamische Metallwirkung auf Bakterien. Münch. med. Wschr. **1920**, Nr 41, 1166.
- (3): Über das sog. ARNDT-SCHULZsche biologische Grundgesetz. 9. Tagg dtsch. Ver.igg Mikrobiol. Würzburg 1922. Zbl. Bakter. I Orig. **89**, 112 (1923).
- (4): Die bisherigen Ergebnisse der Forschung über die sog. oligodynamischen Wirkungen von Metallen auf Bakterien. Zbl. Hyg. **1**, 129 (1922).

- SÜPFLE (5): Über die Beteiligung des Sauerstoffes bei der oligodynamischen Metallwirkung. *Klin. Wschr.* **1929**, Nr 41, 1899—1902.
- u. P. HOFMANN: Experimentelle Untersuchungen über die bactericide Wirkung von Silargel und Adsorgan. *Arch. f. Hyg.* **103**, 365 (1930).
- SVEDBERG, THE: Über die Bildung disperser Systeme durch Bestrahlung von Metallen mit ultraviolettem Licht und Röntgenstrahlen. *Z. Chem. u. Indust. Kolloide* **6**, H. 3, 129 (1910).
- TAMMANN, G. u. W. RIENÄCKER: Über Giftwirkungen einiger Metalle und Metallegierungen auf Bakterien. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **1927**, H. 2, 158—171. *Ref. Zbl. Hyg.* **17**, 634 (1929).
- TAUCHERT, K.: Das Verhalten grampositiver und gramnegativer Bakterien gegen destilliertes Wasser und die Wirkung kleinster Mengen von Schwermetallsalzen. *Inaug.-Diss. Frankfurt a. M.* 1929.
- THIELE, H. u. K. WOLF: Über die bakterienschädigenden Einwirkungen der Metalle. *Arch. f. Hyg.* **34**, 43 (1899).
- TOBLER: *Zit. nach v. NEERGARD.*
- TRAUBE-MENGARINI, M. u. A. SCALA (1): Versuche über kolloidale Auflösung von Edelmetallen durch kochendes destilliertes Wasser. *Z. Chem. u. Indust. Kolloide* **6**, H. 2, 65 (1910).
- (2): Die Wirkung des destillierten Wassers auf Metalle. *Z. Chem. u. Indust. Kolloide* **6**, 240 (1910).
- TREBITSCH, H. (1): Über oligodynamische Silberwirkungen. *Z. Stomat.* **27**, H. 12, 1090 (1929).
- (2): Zur Forschung nach der Ursache und möglichen Verstärkung der oligodynamischen Wirkung. (Vorläufige Mitteilung.) *Zahnärztl. Rdsch.* **1930**, Nr 29, 1252.
- (3): Verwertung der oligodynamischen Kraft des Silbers zur Wurzelfüllung. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1930**, 1325.
- (4): Die Bakterien des infizierten Wurzelkanals und ihre Bekämpfung; eine erfolgreiche Wurzelbehandlung zu der so betitelten Arbeit von FRANZ SCHIEK, Leipzig. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **34**, 744 (1931).
- (5): 35 Jahre Wurzelbehandlung. *Zahnärztl. Rdsch.* **1932**, Nr 14/17, 552, 589, 633, 669.
- TÜRKHEIM, H. (1): Über die oligodynamische Wirkung einiger Metalle. *Ref. Zbl. Hyg.* **19**, 712 (1929).
- (2): Über die oligodynamische und bactericide Wirkung einiger Silberverbindungen und Legierungen. *Z. Stomat.* **29**, 1067 (1931).
- UFFELMANN, J.: *Zit. nach NATONEK u. REITMANN.*
- UGLOW, V., A. MILLER u. T. KAR-KARDINOVSKI: Reinigung des Trinkwassers mit Filtern aus versilbertem Sand. *Ref. Zbl. Hyg.* **26**, 167 (1931).
- VAINDRACH, G.: Über die Rolle des Sauerstoffes bei der oligodynamischen Metallwirkung. *Ref. Ber. Physiol.* **47**, 502 (1929).
- VALDIGUIÉ, A.: Les sels du cuivre peuvent agir à la fois comme oxydases et comme peroxydases. *C. r. Soc. Biol. Paris* **88**, 1091 (1923).
- VINCENT: *Zit. nach BITTER.*
- VIOLLE, P. L. et A. GIBERTON: Sur la neutralisation du pouvoir oligodynamique du cuivre par les solutions d'électrolytes. *Ref. Zbl. Hyg.* **20**, 9, 60 (1929).
- VOEGLIN, C.: The mechanism of the toxic action of the heavy metals on the isolated heart. *J. of Pharmacol.* **6**, 602 (1914/15).
- VOIGT, J. (1): Ein Versuch, das Zustandekommen der oligodynamischen Wirkung zu erklären. *Klin. Wschr.* **1925**, Nr 50, 2387.
- (2): Das kolloide Silber. — *Kolloidforschung in Einzeldarstellungen*, Bd. 8. Leipzig 1929.
- WALBUM, L. (1): Studien über die Bildung bakterieller Toxine. I. Staphylolysin. *Biochem. Z.* **129**, 367 (1922). II. Diphtherietoxin. *Biochem. Z.* **130**, 25 (1922).
- (2): Influence des sels sur le pouvoir bactéricide du plasma sanguin. *Ref. Zbl. Hyg.* **7**, 395 (1924).
- (3): Toxine und Antitoxine. KOLLE, KRAUS, UHLENHUTS *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen* Bd. 2, 1, S. 513. 1929.
- WEICHARDT, W. u. H. UNGER: Über kolloidale Metallwirkung. *Z. exper. Med.* **67**, H. 5, 746 (1929).

- WEICHINGER, W.: Die Wirkung blanker Metalle auf Fermentreaktionen der Kuhmilch und ihre Beziehungen zum oligodynamischen Phänomen. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **79**, 177 (1925).
- WELTMANN, O.: Über die oligodynamische Fernwirkung des Sublimates. Wien. klin. Wschr. **1920**, Nr 49, 1068.
- WERNICKE, R., J. DORTZENBACH et J. M. DE LA BARRERA: L'action oligodynamique de l'argent. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 896 (1927).
- u. F. MODERN: Untersuchungen über die oligodynamische Wirkung des mit metallischem Silber behandelten destillierten Wasser. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1519 (1928).
- u. F. MODERN: Die oligodynamische Wirkung des Silbers. Biochem. Z. **214**, 187 (1929).
- et A. SORDELLI (1): Recherches sur l'oligodynamie; activation de l'eau par le cuivre. C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 317 (1921).
- (2): Ann. Asoc. argent. **9**, 145 (1921). Ref. DOERR u. BERGER (l. c.).
- WIEGNER u. PALLMANN: Zit. nach v. NEERGARD.
- WIELAND, H.: Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. Erg. Physiol. **20**, 477 (1922).
- WOLLMANN, S.: Beitrag zum Studium der Hämolyse durch Vibrionen, zur Differenzierung der Choleravibrionen von anderen Vibrionen. Wien. klin. Wschr. **1917**, Nr 35, 1106.
- WOLLMANN, E., M. et MME.: Action oligodynamique de l'argent sur les bactéries et les bactériophages. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, No 27, 111 (1931).
- ZERNER, E. u. R. HAMBURGER: Über die Einwirkung von Silberverbindungen auf Hefe. Biochem. Z. **122**, 315 (1921).
- ZIMMER, J.: In welchem Maße wirken die gebräuchlichen zahnärztlichen Goldersatzteile und Füllungsmaterialien bactericid. Vjschr. Zahnheilk. **39**, 355 (1923).

III. Die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen Mikroorganismen.

Von

R. SCHNITZER-Frankfurt a. M.

Mit 1 Abbildung.

Inhalt.

	Seite
Einleitung	228
A. Allgemeiner Teil	230
I. Arzneifestigkeit von Protozoen	230
1. Technik der Festigung von Trypanosomen und Spirochäten	230
2. Analyse der Festigkeit	240
a) Spezifitätsbegriff S. 241. — b) Aviditätsbegriff S. 241. — c) Die Chemoceptorentheorie S. 242.	
3. Einfluß des Milieus	243
4. Morphologie und funktionelle Biologie arzneifester Stämme	245
5. Zustandekommen und Wesen der Arzneifestigkeit	246
6. Erlöschen und willkürliche Aufhebung der Arzneifestigkeit	249
II. Arzneifestigkeit von Bakterien	253
1. Technik der Festigung	254
2. Analyse der Festigkeit	258
3. Zustandekommen und Wesen der Arzneifestigkeit	263
4. Dauer der Festigkeit	265
B. Spezieller Teil	266
I. Übersicht über arzneifeste Trypanosomenstämme	266
1. Gegen Triphenylmethanfarbstoffe gefestigte Trypanosomen	266
2. Gegen Azofarbstoffe sowie gegen Germanin gefestigte Trypanosomen	268
3. Gegen Arsenikalien (direkt oder indirekt) gefestigte Trypanosomen (einschließlich der Festigungen gegen Brechweinstein und orthochinoide Verbindungen)	270
a) Gegen Arsinsäuren gefestigte Stämme S. 270. — b) Gegen Arsenobenzole gefestigte Stämme S. 275. — c) Indirekt gefestigte Stämme S. 277. — d) Brechweinsteinfeste Trypanosomenstämme S. 277. — e) Indirekte Festigungen gegen Brechweinstein S. 279. — f) Pyronin- und tryptaflavin feste Trypanosomenstämme, sowie Festigungen gegen andere Akridinfarbstoffe S. 279.	
4. Festigungen von Trypanosomen gegen andere Metalle	282
5. Gegen Chinaalkaloide und Chinolin gefestigte Trypanosomenstämme	283
6. Doppel- und Mehrfachfestigungen von Trypanosomen	284
7. Serumfeste Trypanosomenstämme	285
II. Übersicht über arzneifeste Spirochäten	286
1. Gegen Arsenikalien gefestigte Spirochätenstämme	286
2. Gegen andere Metalle gefestigte Spirochätenstämme	286

	Seite
3. In vitro gefestigte Syphilisspirochäten	287
Anhang: Arzneifeste Ruhramöben	287
III. Übersicht über arzneifeste Bakterien	288
1. Coli-, Typhus-, Paratyphusgruppe	288
2. Vibrionen	292
3. Milzbrand	294
4. Schweinerotlauf	295
5. Hühnercholera	295
6. Kokken	296
a) Staphylokokken S. 296. — b) Hämolytische Streptokokken S. 298. —	
c) Pneumokokken S. 300.	
7. Tuberkelbacillen	302
8. Serumfeste Bakterienstämme	302
Zusammenfassung zu III	304
IV. Überempfindlichkeit von Bakterien	305
C. Der Arzneifestigkeit verwandte Phänomene. Chemische Hemmungseffekte, besonders das Interferenzphänomen	307
1. Die Hemmungswirkung des Kaliumhexatantalats	308
2. Die Hemmungswirkung der Sulfhydrylverbindungen	308
3. Das Interferenzphänomen von BROWNING und GULBRANSEN	309
Schluß	321
Literatur	322

Einleitung.

Nicht mit Unrecht wird immer hervorgehoben, daß in der Entwicklung der experimentellen Chemotherapie die Einführung quantitativer, innerhalb der Grenzen biologischer Arbeitsmethoden messender Versuchsanordnungen, wie wir sie dem methodischen Genie EHRlich's verdanken, entscheidende Bedeutung zukommt. Die Wichtigkeit eines solchen Vorgehens als ordnendes Prinzip ist so überragend, daß darüber der qualitative Begriff fast zu sehr zurückgetreten ist, obwohl gerade für ein wesentliches Teilgebiet der theoretischen Chemotherapie, nämlich die Analyse des Wirkungsmechanismus, diese Betrachtungsweise unerlässlich ist. Das hier behandelte Gebiet der spezifischen Arzneifestigung der Mikroorganismen beschäftigt sich mit Hilfe der quantitativ ausgestalteten Versuchstechniken mit der Erkennung der Wirkungsqualität und darüber hinaus mit der Frage nach dem Zustandekommen therapeutischer Wirkungen im infizierten Organismus. Dieses Problem, das weder geklärt, und dessen Klärung zur Zeit noch keineswegs völlig spruchreif ist, läßt sich auf rein chemischem Wege nicht lösen; von den biologischen Methoden, deren Anwendung für dieses Ziel aussichtsreicher erscheint als andere, ist diejenige der Arzneifestigung und der damit zusammenhängenden Versuchsanordnungen bisher technisch und gedanklich am besten durchgearbeitet; ihre zusammenhängende Darstellung erscheint aus diesem Grunde gerechtfertigt, vielleicht auch deshalb, weil sie in weiterem Ausmaße, als es bisher geschieht, berufen scheint, in der Praxis des chemotherapeutischen Laboratoriums die Auffindung neuer Heilmittel auf Grund besonderer Wertsetzungen zu erleichtern.

Den Ausgangspunkt für die experimentelle Bearbeitung der spezifischen Arzneifestigkeit durch EHRlich und seine Mitarbeiter BROWNING, FRANKE und ROEHL bildeten Beobachtungen an trypanosomenkranken Mäusen, die

mit Parafuchsin gefüttert waren. Diese ersten Festigkeitserscheinungen schienen identisch mit Erfahrungen der Praxis, die bei der Behandlung der Schlafkrankheit und tierischer Trypanosomenerkrankungen gemacht wurden. Es hatte sich gezeigt, daß Kranke, die bereits längere Zeit mit dem damals fast allein angewandten Atoxyl behandelt wurden, bei einer Fortsetzung oder Wiederholung der Behandlung nicht mehr oder zumindestens wesentlich weniger gut reagierten. Diese Beobachtung ließ sich laboratoriumsmäßig am Modell des mit Trypanosomen infizierten kleinen Versuchstiers nachbilden und damit konnte nicht nur die für die Praxis wichtige Erforschung der Vermeidung solcher Zwischenfälle einsetzen, sondern die experimentellen Feststellungen eröffneten den Weg für die theoretische Durchdringung des Problems der chemotherapeutischen Heilung. Das methodische Prinzip, den gewünschten Effekt willkürlich durch einen Eingriff am Versuchsobjekt aufzuheben, und daraus Erkenntnisse „de sedibus et causis pharmacorum“ zu gewinnen, hat sich auch auf diesem Arbeitsgebiet bewährt.

Denn daß der Experimentator imstande ist, die Reaktionsfähigkeit der Krankheitserreger so eingreifend zu verändern, daß er schließlich Parasitenstämme vor sich hat, die lange Zeit noch nach den modifizierenden Eingriffen den erworbenen Charakter beibehalten und damit seine Versuche von den Fehlerquellen befreien, die sich bei anderen Versuchsanordnungen ähnlicher Tendenz nur zu leicht ergeben, war in methodischer Hinsicht bedeutungsvoll genug. Man muß sich, um diese Bedeutung in ihrem ganzen Umfange würdigen zu können, vergegenwärtigen, daß das Problem der chemischen Heilung von Infektionskrankheiten in seinen Anfängen noch wesentlich schwerer lösbar schien als heutzutage. In dem theoretischen Streit über den Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutica, der sich zwischen den Anhängern der Anschauung der „direkten Wirkung“ und „indirekten Wirkung“ abspielt, kommen eigentlich nur Argumente zum Ausdruck, die schon in den Anfängen der Chemotherapie eine Rolle gespielt haben. Es ist fast vergessen, daß EHRlich fast alle Einwände, die jetzt gegen die Arbeitshypothese der direkten Wirkung gemacht werden, selbst schon erhoben und nicht nur diskutiert hat, sondern (in seiner 1. Arbeit mit SHIGA) sogar die Meinung vertreten hat, daß das Trypanrot auf indirekten Wege die Heilung der Trypanosomeninfektion der Maus herbeiführt. Was letzten Endes seine Meinung in diesem Punkte wandelte und wandeln mußte, was ihn zu der Konzeption der Chemoceptorentheorie führte, und damit den Weg freigab für die Anwendung des Prinzips der chemischen Variation zur Auffindung wirklich optimaler Verbindungen, waren nicht zuletzt die Erkenntnisse, die beim Studium der spezifischen Arzneifestigkeit gewonnen wurden. Denn bei dieser ist der Krankheitserreger, ohne aus dem Kräftefeld des Krankheitsprozesses gelöst zu sein, in ganz eigenartiger Weise der Betrachtung zugänglich gemacht und es war klar, daß die an ihm gemachten Beobachtungen auch lediglich auf einer bestimmten Beziehung zwischen Parasit und Heilmittel angewandt werden konnten. Die Lehren der Arzneifestigkeit sind zugleich Lehren von der direkten Wirkung der Chemotherapeutica auf die Parasiten; sie erlauben aber auch die klare Abgrenzung und Einordnung aller begleitenden Phänomene immunologischer Art und derjenigen Erscheinungen, die sich im Wirtskörper unabhängig von dessen Infektionszustand abspielen.

A. Allgemeiner Teil.

I. Arzneifestigkeit von Protozoen.

1. Technik der Festigung von Trypanosomen und Spirochäten.

Trotz vieler Arzneifestigungen, die im Laufe der Jahre an protozoischen Krankheitserregern, ganz besonders aber an Trypanosomen, vorgenommen sind, und deren Resultate wir in Gestalt der arzneifesten Stämme kennen, gibt es eine ins einzelne gehende spezielle Technik der Arzneifestigung nicht. Die allgemeine Regel besagt, daß man in kürzerer oder längerer Zeit unter allmählicher Steigerung der Dosis eine Gewöhnung der Parasiten an die Heilmittel erzielen kann, die sich so weit steigern läßt, als es die Verträglichkeit des Heilmittels für das Versuchstier erlaubt. Innerhalb dieser Regel ist der speziellen Gestaltung des Festigungsversuches weitester Spielraum gelassen, und es fehlt im allgemeinen nicht nur an genauen Schilderungen des Ganges der Festigung im einzelnen, sondern auch an Erfahrungen über den Wert und die Bedeutung der einzelnen Festigungsschritte. Dies beruht zum Teil darauf, daß (mit Ausnahme des EHRLICHSchen Laboratoriums) immer nur einzelne Festigungen teils zur Nachprüfung, teils zur Bearbeitung ganz spezieller Fragestellungen vorgenommen wurden. Daher besitzen wir eigentlich nur eine Kasuistik arzneifester Parasitenstämmen. Ich habe auch andernorts versucht, die bisher üblichen Festigungsmethoden zu gruppieren und habe auch selbst durch Festigung von Trypanosomenstämmen verschiedener Herkunft gegen verschiedene Chemotherapeutica, ganz besonders aber durch häufige Wiederholung der Festigung eines Trypanosomenstammes gegen ein bestimmtes Agens (Salvarsan) mich bemüht, eine bestimmte Festigungsmethode so auszuarbeiten, daß sie bei möglichst geringem Zeitaufwand mit möglichst großer Sicherheit zu maximal arzneifesten Trypanosomenstämmen führt.

Die bisher bekannten Festigungsmethoden zerfallen ihrer Technik nach in 2 Gruppen. a) Die Festigung über das Rezidiv. Dies ist die Festigungsmethode, wie sie von EHRlich und seinen Mitarbeitern für Trypanosomen ausgearbeitet wurde. Sie führt zu maximal festen Stämmen, die stets immunologisch vom Ausgangsstamm verschieden sind. b) Die Festigung durch relativ kurzfristige Einwirkung des Chemotherapeuticums unter Vermeidung des Rezidivs. Sie führt zu maximal arzneifesten Trypanosomen, die den immunologischen Charakter des Ausgangsstammes bewahren. Dieses Verfahren wurde von MARGULIES und GONDER bei der Festigung von Spirochätenstämmen angewandt, später von MORGENROTH und FREUND bei der Festigung gegen Germanin benutzt und ist diejenige Methode, die sich mir bei 10 im Laufe der letzten Jahre durchgeführten Arzneifestigungen am besten bewährt hat.

Eine Abart dieses Festigungsverfahrens ist die von VOEGTLIN und COLLIER erfolgreich angewandte Technik, die darin besteht, daß man die Trypanosomenstämmen in Versuchstieren (Ratten, Mäusen) fortzüchtet, die infolge einer vorhergehenden Behandlung mit Arzneimitteln noch Reste derselben enthalten, die ausreichen, nach einer gewissen Zahl von derartigen Passagen einen, nicht immer maximalen Festigkeitsgrad herbeizuführen.

Einer genaueren Schilderung der verschiedenen Festigungsverfahren ist es abträglich, daß in der Literatur, wie erwähnt, die wirklich genauen Wiedergaben der Festigungsprozesse spärlich sind.

Für Festigungen nach der Methode der 1. Gruppe bieten die Angaben aus EHRLICHS Laboratorium eine Reihe von Beispielen:

ROEHL hat im Anschluß an die Affenversuche von FRANKE und ROEHL, bei denen sich das Phänomen der Arzneifestigkeit zum erstenmal zeigte, die 1. Arzneifestigung eines Trypanosomenstammes gegen Parafuchsin mit Hilfe der Keksmethode durchgeführt. Genauere Angaben über die dabei benutzte Technik finden sich bei BROWNING, der in ähnlicher Weise die Atoxylfestigung vorgenommen hat. Er infizierte zu diesem Zwecke Mäuse mit Nagana, fütterte sie nach dem Auftreten der Trypanosomen mehrere Tage mit Atoxylkeks bis zum Verschwinden der Trypanosomen. Nach dem Auftreten eines Rezidivs wurde die Atoxylfütterung wieder aufgenommen, nach derartiger Behandlung mehrerer Rezidive auf neue Mäuse übertragen und dieser Vorgang fortgesetzt. Nach der 20. Passage wurde die Technik insofern geändert, als nunmehr jede Maus vom Zeitpunkt der Infektion an bzw. 24 Stunden später der Atoxylfütterung unterworfen wurde. 150 Passagen führten zu keinem befriedigenden Erfolg, was die Atoxylresistenz anlangt. Dagegen war der Stamm gegen subcutane Gabe hoher Dosen von Arsacetin bereits fest. Von diesem Fütterungsstamm konnte aber ein fester Stamm durch parenterale Behandlung mit Arsacetin erreicht werden. In einem anderen Beispiel schildert BROWNING eine sehr schnell erworbene, wenn auch nicht maximale Festigung gegen Atoxyl durch Fütterung mit Atoxyl kombiniert mit subcutaner Arsacetingabe, die bereits nach 10 Tagen vorhanden war.

Dasselbe Verfahren, jedoch mit subcutaner Injektion der Mittel, führte bei den an sich schwächer wirksamen Azofarbstoffen Trypanblau und Trypanrot bereits in 3—4 Wochen (die genaue Zahl der Passagen ist nicht angegeben) zur Festigkeit gegen die Dosis tolerata.

Eine genauere Wiedergabe eines Festigungsversuches gegen Arsenikalien, der sich zum Teil an diese Angaben des EHRLICHSchen Laboratoriums hält, haben MORGENROTH und HALBERSTÄDTER veröffentlicht.

Tabelle 1. Arsacetinfestigung von *Trypanosoma Brucei* (PROWAZEK).
Nach MORGENROTH u. HALBERSTÄDTER.

1. Nr. 67.				2. Nr. 112.			
Datum:	Arsacetin:	Trypanosomen- befund:		Datum:	Arsacetin:	Trypanosomen- befund:	
14. 6.		Infektion		25. 6.		Infektion	
16. 6.	0,1 1%	++		29. 6.	0,3 1%	++	
17. 6.		++		30. 6.		++	
18. 6.		0		1. 7.	0,4 1%	+++	
23. 6.	0,1 1%	+		→			
24. 6.	0,2 1%	+++		2. 7.		0	
25. 6.	0,3 1%	+++		21. 7.		0	
→							
27. 6.		0					
11. 7.		† ohne Trypanosomen					

Tabelle I (Fortsetzung).

3. Nr. 162.				4. Nr. 171.			
Datum:	Arsacetin:		Trypanosomen- befund:	Datum:	Arsacetin:		Trypanosomen- befund:
1. 7.			Infektion	7. 7.			Infektion
4. 7.	0,2	1%	++	11. 7.	0,3	1%	+++
6. 7.	0,3	1%	++	12. 7.			†
7. 7.	0,4	1%	++++				
8. 7.			0				
20. 7.			+				
23. 7.			†				
5. Nr. 176.				6. Nr. 190.			
Datum:	Arsacetin:		Trypanosomen- befund:	Datum:	Arsacetin:		Trypanosomen- befund:
11. 7.			Infektion	15. 7.			Infektion
13. 7.	0,3	1%	+++	18. 7.	0,2	1%	+
14. 7.	0,4	1%	+++	19. 7.			(+)
15. 7.			++	22. 7.			0
16. 7.			0	25. 7.	0,2	1%	+
21. 7.			†	26. 7.			(+)
				27. 7.	0,3	1%	+
				28. 7.	0,8	1%	+++
				29. 7.	1,0	1%	++++
				30. 7.	1,0	1/50	+++
				1. 8.			0
				19. 8.			0
7. Nr. 209.				8. Nr. 217.			
Datum:	Arsacetin:		Trypanosomen- befund:	Datum:	Arsacetin:		Trypanosomen- befund:
29. 7.			Infektion	2. 8.			Infektion
30. 7.	1,0	1%	+	5. 8.	0,4	1%	++
1. 8.	1,0	1/50	++	6. 8.	1,0	1%	+++
2. 8.	1,0	1/25	++ bis +++	7. 8.	1,0	1/50	++++
3. 8.			+	8. 8.			†
4. 8.			0				
6. 8.			0				
11. 8.			†				
9. Nr. 221.				10. Nr. 231.			
Datum:	Arsacetin:		Trypanosomen- befund:	Datum:	Arsacetin:		Trypanosomen- befund:
6. 8.			Infektion	10. 8.			Infektion
8. 8.	1,0	1%	++	12. 8.	0,8	1/50	+---
9. 8.	1,0	1/50	+++	13. 8.	1,0	1/50	+++
10. 8.	1,0	1/25	++++	14. 8.	1,0	1/50	+++
11. 8.			++	15. 8.			†
12. 8.			0				
15. 8.	1,0	1/25	+++				
16. 8.			†				

Tabelle 1 (Fortsetzung).

11. Nr. 243.			12. Nr. 270.		
Datum:	Arsacetin:	Trypanosomen- befund:	Datum:	Arsacetin:	Trypanosomen- befund:
13. 8.		Infektion	18. 8.		Infektion
17. 8.	1,0 1%	+++	24. 8.	0,8 $\frac{1}{50}$	(+)
18. 8.		†	25. 8.		+
			26. 8.		++
			27. 8.		†
13. Nr. 278.			14. Nr. 284.		
Datum:	Arsacetin:	Trypanosomen- befund:	Datum:	Arsacetin:	Trypanosomen- befund:
26. 8.		Infektion	30. 8.		Infektion
29. 8.	1,0 $\frac{1}{50}$	+++	1. 9.		0
30. 8.		++++	2. 9.		(+)
31. 8.		†	3. 9.	1,0 $\frac{1}{50}$	++
			4. 9.	1,5 $\frac{1}{50}$	++++
			5. 9.		†
15. Nr. 302.			16. Nr. 304.		
Datum:	Arsacetin:	Trypanosomen- befund:	Datum:	Arsacetin:	Trypanosomen- befund:
4. 9.		Infektion	6. 9.		Infektion
5. 9.	1,0 $\frac{1}{50}$	+	8. 9.	1,0 $\frac{1}{25}$	++
6. 9.	(0,4 Tart. $\frac{1}{100}$)	+++	10. 9.		+++
7. 9.		†	11. 9.		†

Die Festigung wurde gegen Arsacetin durchgeführt, und zwar mit wiederholter Behandlung bei den einzelnen Versuchstieren, aber nur in einigen Passagen (Nr. 1 u. Nr. 6) wurde vom Rezidiv aus weitergezüchtet. In den anderen Fällen wurden die Parasiten, die mehrere Tage lang im Mäuseorganismus unter der Einwirkung des Arsenikals gestanden hatten, weitergezüchtet. In 16 Passagen wurde maximale Festigkeit erreicht; auf die Eigenschaften des so gewonnenen Stammes wird später noch zurückzukommen sein.

Durch die angewandte Festigungsmethode nähert sich dieser Versuch bereits der erwähnten 2. Gruppe von Festigungsverfahren, bei dem unter Umgehung des Rezidivs immunologisch ausgangsideutische feste Stämme gewonnen werden.

Dieses Verfahren ist systematisch für die Festigung von Trypanosomen seit MORGENROTHS und FREUNDS Festigung von *Trypanosoma Brucei* (Nagana PROWAZEK, Berlin) gegen Germanin angewandt worden. Ein genaues Protokoll dieser Festigung ist nicht veröffentlicht. Das Festigungsverfahren mußte damals so gewählt werden, weil dieser Trypanosomenstamm nach Behandlung auch mit der kleinsten noch wirksamen Dosis von Germanin keine Rezidive mehr zeigte. Die Festigung wurde also so durchgeführt, daß, wie es die relativ

langsame Wirkung des Germanins erlaubte, 24 bzw. 48 Stunden nach der Behandlung ohne Rücksicht auf eine evtl. später noch eintretende Abheilung auf neue Mäuse übertragen wurde, die dann, sobald die Infektion angegangen war, wieder behandelt wurden. Im Laufe der Zeit, die Festigung gegen Germanin erfolgte relativ langsam, wurde unter allmählicher Steigerung der Dosis der

Tabelle 2. Festigung von Nagana PROWAZEK (Berlin) gegen „Bayer 205“.
13. 1. 23 bis 25. 5. 23.

Passage Nr.	Dosis von „205“ pro 20 g Maus mg	Weitergeimpft nach Stunden	Verhalten der Mäuse
1	0,05	2	Geheilt
2	0,033	24	„
3	0,016	2	„
4	0,016	2	„
5	0,033	2	?
6—7	0,05	2	Geheilt
8—10	0,06	2	„
11—12	0,125	2	„
13	0,25	2	Ungeheilt
14—15	0,15	2	Geheilt
16	0,125	1	?
17	0,125	2	?
18—23	0,15	1—3	Geheilt
24	0,06	24	„
25	0,06	48	Ungeheilt
26	0,07	24	?
27	0,06	24	?
28	0,075	24	Ungeheilt
29	0,25	24	Geheilt
30	0,15	24	Ungeheilt
31	0,5	48	„
32	0,5	24	„
33	0,5	96	„
34—38	0,5	24	„
39	0,3	24	„
40—41	1,0	24	„
42 u. ff.	2,0—4,0	—	„
			Stamm fest

Stamm maximal fest, d. h. die Dosis tolerata war unwirksam. Der Liebenswürdigkeit von Herrn Dr. R. FREUND verdanke ich die Möglichkeit, in den folgenden Tabellen 2 und 3 den Verlauf von 2 Festigungen gegen Germanin mitzuteilen.

LEWY und GUREWITSCH haben in gleicher Weise eine Festigung eben dieses Stammes gegen Parafuchsin durchgeführt, und zwar in Anlehnung an die 1. Parafuchsinfestigung durch ROEHL auf dem Wege der Fütterungsbehandlung.

Die Tiere erhielten in den beiden 1. Passagen bei sehr schwach angegangener Infektion (öfter waren noch gar keine Parasiten im peripheren Blut) eine sehr geringe Konzentration des Mittels, nämlich eine 2%ige Lösung, d. h. etwa $\frac{1}{3}$ der Dosis curativa, und zwar immer 0,5 cem pro 20 g Körpergewicht mit der Schlundsonde. In der 3.—5. Passage wurde auf eine 4%ige Lösung übergegangen und in der 6. Passage auf eine 5%ige Lösung gesteigert. In allen diesen Fällen war die Infektion in den der Behandlung folgenden Tagen fort-

geschritten und das Blut der Tiere wurde bei reichlichem Trypanosomengehalt auf neue Tiere überimpft. Bis zur 15. Passage wurde die Behandlung mit der 5%igen Parafuchsinlösung beibehalten, an die sich 2 Überimpfungen ohne Behandlung anschlossen. In der 18.—24. Passage, wurde mit 6%igem Parafuchsin, von der 27.—32. Passage mit 7%iger Lösung behandelt (Dosis maxima tolerata). In keinem Falle wirkte das Parafuchsin mehr trypanozid, der Stamm war also gegen dieses Mittel, aber auch gegen das höher avide Trypanosan maximal fest.

Da sich dieses Verfahren bei den beiden erwähnten Festigungen bewährt hatte, habe ich es später auch zur Festigung eines Trypanosomenstammes gegen

eine der seltenen trypanoziden Wismutverbindungen (s. S. 282) und vor allem wiederholt zur Erreichung von Salvarsanfestigungen benutzt. Die folgenden Tabellen erläutern den Gang der Festigung bei 3 verschiedenen Trypanosomenstämmen, die sich durch ihre verschiedene ursprüngliche Empfindlichkeit gegenüber Salvarsan unterscheiden. Am empfindlichsten ist der Stamm Nagana PROWAZEK, Frankfurt, gut empfindlich der Stamm Nagana PROWAZEK, Berlin (dies ist derselbe Stamm, der auch zu den obenerwähnten Germanin-, Parafuchsin- und Wismutfestigungen gedient hat) und relativ unempfindlich der Stamm Nagana 30, der aus dem Hamburger Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten stammt.

Man erkennt aus den Übersichten leicht, daß regelmäßig eine Festigkeit gegen die Dosis tolerata von Salvarsan erreicht

Tabelle 3. Festigung von Nagana PROWAZEK (Berlin) gegen „Bayer 205“.

21. 1. 24 bis 8. 3. 24.

Passage Nr.	Dosis von „205“ pro 20 g Maus mg	Weitergeimpft nach Stunden	Verhalten der Mäuse
1	0,025	3	Geheilt
2—3	0,035	3	„
4	0,035	2	„
5	0,04	48	Ungeheilt
6	0,06	24	„
7	0,25	24	Geheilt
8	0,15	48	Ungeheilt
9	0,33	24	„
10	0,35	24	„
11	0,5	24	„
12	0,7	24	„
13	1,0	24	„
14	1,2	24	„
15	1,4	24	„
16	2,0	48	„

Stamm fest

Tabelle 4. Salvarsanfestigung von Nagana PROWAZEK (Frankfurt).

wird, wenn auch die Schnelligkeit und Einzelheiten im Festigungsablauf bei jedem Stamm verschieden sind. Im Endeffekt verhalten sich diese 5 Stämme und einige weitere von mir in gleicher Weise gefestigte Stämme alle identisch, nur in bezug auf das Übergreifen auf Antimonverbindungen können gewisse, später noch zu erörternde Unterschiede vorliegen. Methodisch interessant ist ein Vergleich der Festigungen von Tabelle 5a und 5b, weil sich hier zeigt, daß bei einem und demselben Stamm eine Salvarsanfestigkeit verschieden schnell eintreten kann. Bei dem in Tabelle 5a geschilderten

Passage Nr.	Konzentration von Altsalvarsan (1,0/20 g)	Weitergeimpft nach Stunden	Verhalten der Mäuse
1	1 : 10 000	24	tot, ungeheilt
2—4	1 : 5 000	4—9	geheilt
5—7	1 : 3 000	2—7	„
8	1 : 3 000	4	tot, ungeheilt
9—10	1 : 2 000	3—4	„ „
11—12	1 : 1 000	3	„ „
13	1 : 500	4—5	„ „
14	1 : 300	4 ¹ / ₂	„ „
15	1 : 100	2	„ vergiftet
16	1 : 200	5	geheilt
17—20	1 : 200	4—6	tot, ungeheilt ¹
21—22	1 : 200	3	geheilt
23—29	1 : 200	3—9	tot, ungeheilt ¹
30	1 : 200	5 ¹ / ₂	geheilt
31	1 : 200	4	tot, ungeheilt
32	1 : 200	7	geheilt
33—36	1 : 200	4—6	tot, ungeheilt
37	1 : 200	4 ¹ / ₂	geheilt
38—40	1 : 200	25—48	tot, Trypanosomen

¹ Zum Teil auch bei weit fortgeschrittener Infektion mit Germanin abgeheilt.

Versuch hat unzweifelhaft die zu rasche Steigerung der Dosis zu einer den Verlauf erheblich störenden Empfindlichkeitszunahme geführt, die erst durch Zurückgehen auf ganz kleine Dosen wieder im Sinne einer Festigung ausgeglichen wurde. Im Gegensatz dazu bietet der Versuch von Tabelle 5b ein Beispiel regelmäßiger, rasch erzielter Festigkeit.

Über die Festigung gegen Arsenikalien in vorbehandelten, noch mit Spuren der verwandten Heilmittel behafteten Tieren liegen nur kurze Angaben vor.

Tabelle 5. Salvarsanfestigung des Trypanosomenstammes Nagana PROWAZEK (Berlin).

Passage Nr.	Salvarsan-Konzentration 0,5/20 g subcutan	Weitergeimpft nach Stunden	Erfolg der Behandlung
1	1 : 5000	2	tot, ungeheilt
2	1 : 5000	4	„ „
3	1 : 1000	30	langsame Abheilung schnell Rezidiv geheilt
4	1 : 500	3 ¹ / ₂	tot, ungeheilt
5	1 : 500	31	tot, ungeheilt
6	1 : 300	7	tot, ungeheilt
7	1 : 100	4	geheilt
8	1 : 100	24	tot, ungeheilt
9	1 : 100	4 ¹ / ₂	„ „
10	1 : 100	24	langsame Abheilung
11	1 : 100	24	tot, ungeheilt
12	1 : 100	7	„ „
13	1 : 100	7 ¹ / ₂	mit Arsinsäure abgeheilt
14	1 : 100	4	tot, ungeheilt
15	1 : 100	16	etwas verzögert, tot, ungeheilt
16	1 : 100	16	tot, ungeheilt
17	1 : 100	20	etwas verzögert, tot, ungeheilt
18	1 : 100	—	tot, ungeheilt

COLLIER berichtet, daß nach 40 Passagen in mit Arseno-

benzolen vorbehandelten

Mäusen eine relative, nicht

maximale Arzneifestigkeit

gegen Neosalvarsan vorge-

legen hat, die stärker war,

wenn die Tiere während

dieser Passagen gleichzeitig

gegen Germanin gefestigt

wurden. VOEGTLIN, DYER

und MILLER gingen so vor,

daß sie einen Stamm von

Trypanosoma equiperdum

von normaler Salvarsan-

empfindlichkeit durch Rat-

ten schickten, die ver-

schiedene Zeit vorher 100 mg

Salvarsan pro Kilogramm

erhalten hatten. In der

1. Passage lag die Behand-

lung 14 Tage zurück, in der

2. Passage 9 Tage, in der

3. Passage 10 Tage, in der

4. und 5. Passage 12 bis

13 Tage. Bereits nach der

3. Passage war die minimale

wirksame Dosis des Sal-

varsans 4mal größer als normal und da sie sich in der folgenden Zeit nicht änderte, wurde die Festigung, die keineswegs maximal war, abgebrochen. Erwähnt sei noch, daß denselben Untersuchern eine Festigung des Stammes gegen Salvarsan nach der EHRLICHschen Methode über das Rezidiv nicht gelungen ist; es ist jedoch nicht angegeben, wie lange die Versuche fortgesetzt wurden. Eigene Versuche mit Nagana an Ratten nach dem Vorgang VOEGTLINs und COLLIERs ergaben recht unbefriedigende Resultate.

Eine besonders interessante Methode der Festigung haben neuerdings YORKE, MURGATROYD und HAWKING angewandt, indem sie einen Stamm von Trypanosoma rhodesiense im Reagensglase festigten. Als festigendes Agens diente ihnen reduziertes Tryparsamid, das sie in einem Medium aus Kaninchenserum + Traubenzuckerringelrösung 1 Stunde bei 37° auf die gezählten Trypanosomen einwirken ließen. Nach einer Stunde wurden die Trypanosomen wieder

gezählt, dann 4mal gewaschen und aus derjenigen Konzentration, in der noch ausreichend lebende Trypanosomen gefunden wurden, auf Mäuse verimpft. Diese Mäuse dienten zu Versuchen der Feststellung der Empfindlichkeit gegen reduziertes Tryparsamid in vivo, und von einer der Mäuse wurden aus dem Blut die Erreger zur folgenden festigenden Passage in vitro gewonnen. Die folgende Tabelle 7 zeigt den Gang der Festigung und läßt erkennen, daß verhältnismäßig rasch, d. h. schlagartig bei der 5. Passage, eine Festigung der Trypanosomen in vitro und in vivo erreicht worden ist.

Diese Beispiele erläutern wohl hinreichend die Entwicklung einer Arzneifestigkeit nach den gegenwärtig am meisten geübten Verfahren. Sie sind im Laufe der Zeit bereits für fast alle bekannten trypanoziden Agentien angewandt worden. Daß es außer den schnellsten hier angegebenen Methoden insbesondere zur Festigung gegen Arsenikalien noch schneller arbeitende Verfahren gibt, war schon EHRlich bekannt. Es handelt sich um die Erreichung von Arzneifestigkeit durch festigende Behandlung mit ganz andersartigen Verbindungen, z. B. schwach wirksamen Arsenikalien oder Acridinfarbstoffen. In der Festigungstechnik bieten derartig gewonnene arzneifeste Stämme nichts Besonderes, so daß diese Versuche, die an anderer Stelle (siehe spezieller Teil) behandelt werden, in diesem Teil nur erwähnt zu werden brauchen. Auch

Tabelle 5a. Salvarsanfestigung von *Nagana* PROWAZEK (Berlin).
(Durchgeführt von SCHNITZER und ROSENBERG.)

Passage Nr.	Dosis subcutan pro 20 g mg	Weitergeimpft nach Stunden	Erfolg der Behandlung
1	0,15	45 Minuten	tot
2	0,5	2 Stunden	„
3	1,0	3 „	abgeheilt
4	1,0	2 „	„
5	0,5	2 „	„
6	1,0	2 „	„
7	1,0	3 „	„
8—9	2,5	2 „	„
10	0,15	3 „	„
11	0,1	3 „	„
12	0,15	4 „	„
13	0,08	5 „	tot
14	0,1	4 „	„
15	0,15	5 „	„
16	0,5	3 „	„
17	1,5	3 „	abgeheilt
18	5,0	1½ „	tot
19	5,0	24 „	„
20	2 × 5	3 „	abgeheilt
21	5,0	Stamm fest gegen 5 mg	

bei Doppel- und Mehrfachfestigungen, wie sie BROWNING, ferner KOLLE, LEUPOLD, COLLIER vorgenommen haben, sind die bekannten Methoden der Festigung angewandt worden. Besonderheiten, die sich dabei ergeben haben, gehen über das rein Technische hinaus und werden später besprochen.

So relativ leicht und schnell eine Arzneifestigkeit von Trypanosomen zu erzielen ist, so schwierig ist es gewesen, Spirochäten gegen Arzneimittel, besonders Arsenikalien zu festigen. Die Literatur enthält außer den vergeblichen Versuchen von MARGULIES an Syphilis- und Hühnerspirochäten und ROTHERMUND und DALE nur die Untersuchungen von GONDER, die an der Spirochaeta Obermeieri in der Maus und an der Spirochaeta gallinarum im Huhn bzw. Reisvogel durchgeführt wurden und die kürzlich von FELDT mitgeteilten Festigungen von Spirochaeta pallida gegen Salvarsannatrium und von Recurrens-spirochäten gegen Goldverbindungen. Die Verfahren GONDERS und FELDTs ähneln weitgehend dem oben ausführlich geschilderten, das unter Umgehung

des Rezidivs arbeitet. Es besteht darin, daß bei Recurrens mit einer ganz kleinen Salvarsandos (etwa $\frac{1}{20}$ der Dosis curativa) bei schwach angegangener

Tabelle 5b. Salvarsanfestigung von Nagana PROWAZEK (Berlin).
(Durchgeführt von AMSTER.)

Passage Nr.	Dosis pro 20 g subcutan mg	Weitergeimpft nach Stunden	Erfolg der Behandlung
1	0,1	72	tot
2	0,125	48	„
3	0,15	24	„
4	0,25	24	„
5	0,5	24	„
6	1,0	24	„
7	1,5	24	„
8	2,5	24	„
9	5,0	24	„
10	5,0	24	tot, Stamm fest

Infektion behandelt wird. Die Spirochäten, die einige Tage unter der Einwirkung dieser natürlich unwirksamen Salvarsandos gestanden haben, werden auf neue Mäuse abgeimpft, bei denen man unter äußerst vorsichtiger Steigerung der Dosis ebenso verfährt. Nach dem Protokoll von GONDER waren zur Erzielung einer starken Festigkeit, die auf eine Dosis von 1 : 240 sich noch erstreckte, etwa 100 Passagen nötig.

Auch bei der Festigung gegen Hühnerspirochäten wurde mit sehr kleinen Dosen die Festigung begonnen (0,5 mg pro Kilogramm). Die Weiterführung in Passagen

erfolgt wie bei Recurrens meist 3 Tage nach der unwirksamen Behandlung. Die hohe Empfindlichkeit der Hühnerspirochäten gegenüber Salvarsan erlaubt

Tabelle 6. Salvarsanfestigung des Naganastammes 30 (HAMBURG).

Passage Nr.	Salvarsan 0,5 ccm 20 g subcutan	Verimpft nach Stunden	Bemerkungen
1	1 : 3000	24	tot, ungeheilt
2	1 : 2500	44	geheilt
3	1 : 3000	48	tot, ungeheilt
4	1 : 2000	24	„ „
5	1 : 2000	4	„ „
6	1 : 2000	4	„ „
7	1 : 2000	24	„ „
8	1 : 1000	5	„ „
9	1 : 1000	6	geheilt
10	1 : 1000	24	tot, ungeheilt
11	1 : 800	24	„ „
12	1 : 700	4	„ „
13	1 : 500	24	„ „
14	1 : 400	24	„ „
15	1 : 100	24	„ „
16—19	1 : 100	24	Stamm fest

nur ein ganz langsames Steigern der Dosis, so daß nach 85—89 Passagen, wie sie das folgende, der GONDERSCHEN Arbeit entnommene Beispiel zeigt (Tabelle 8, S. 239), erst 13,5 bis 14 mg pro Kilogramm erreicht sind, eine Dosis, die von der Dosis tolerata für Hühner (250 mg pro Kilogramm) noch recht weit entfernt ist. Nach 190 Passagen war erst eine Dosis erreicht, die 10mal höher lag als die normale Dosis curativa und die höchste erreichte Festigkeit war eine Unempfindlichkeit gegen 25 mg pro Kilogramm.

Eine Festigung von Syphilisspirochäten gegen Wismut in Form des Tribismutyltartrates (Pallicid) hat GIEMSA versucht, da er aber bereits nach 3 Passagen die Versuche als ergebnislos abgebrochen hat, muß angesichts der Schwierigkeiten, die eine Festigung von Spirochäten zu bieten scheint, die Frage einer Arzneifestigkeit der Spirochaeta pallida, die ja

praktisch in Form der „therapieresistenten Syphilis“ eine gewisse Rolle spielt, experimentell als noch unentschieden gelten. Auch FELDT hat nur einen relativ geringen Festigkeitsgrad erreicht.

Die von SARDJITO beschriebene, in vitro vorgenommene Gewöhnung von Spirochaeta icterogenes bzw. pseudo-icterogenes an oligodynamische Metallwirkung galt nicht Problemen der Arzneifestigkeit,

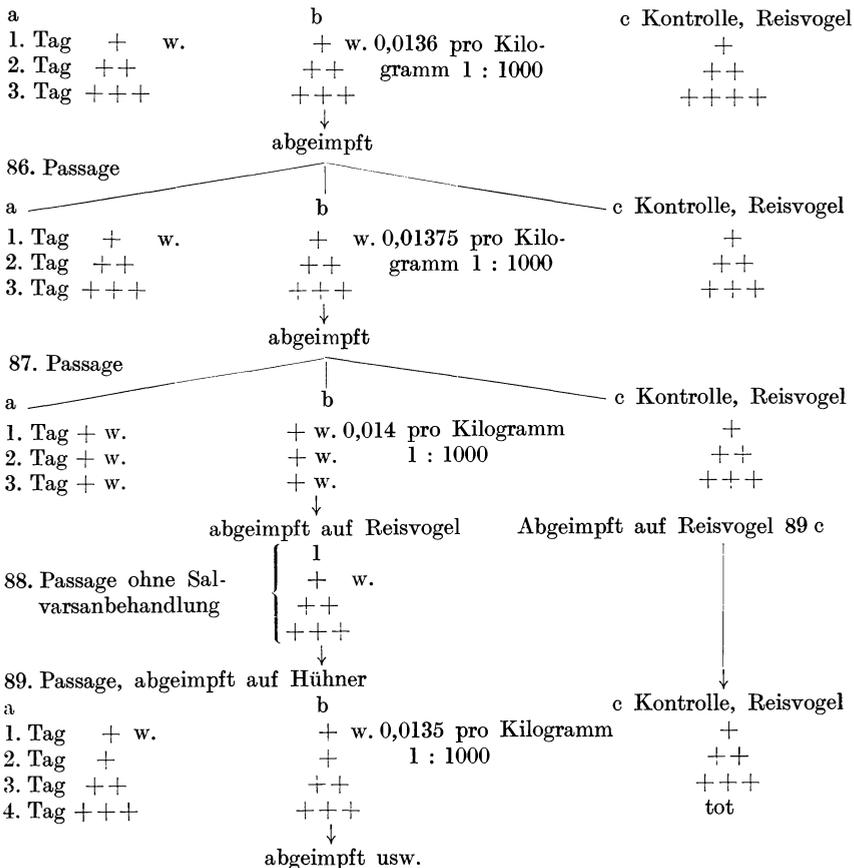
Tabelle 7. Festigung von Trypanosoma rhodesiense in vitro.
(Nach YORKE, MURGATROYD u. HAWKING.)

Passage Nr.	Konzentration in vitro von reduziertem Tryparsamid	Wirksame Dosis von reduziertem Tryparsamid im Mäuseversuch
1—4	1 : 800 000	0,05—0,075 mg pro 20 g
5	1 : 200 000	0,125 mg unwirksam
6	1 : 200 000	1,0 „ „
7	1 : 50 000	2,5 „ „
8	1 : 25 000	—
9	1 : 6 250	—
10—13	1 : 6 250	—

Tabelle 8. Ausschnitte aus der Salvarsanfestigung von Hühnerspirochäten
(Nach GONDER.)

85. bis 89. Passage.

Huhn wie oben infiziert (d. h. intramuskulär mit 3 ccm einer 1 : 10 verdünnten Blutaufschwemmung mit Spir. gallinarum.)



sondern der Entscheidung der Frage, ob die Metallempfindlichkeit der Spirochäten als differentialdiagnostisches Merkmal zwischen menschenpathogenen und saprophytischen Spirochäten brauchbar ist. Die Annahme SARDJITOS, daß es sich nicht um einen grundsätzlichen Unterschied der beiden Spirochätenrassen handelt, wird (an gleicher Stelle) von ZIMMERMANN und UHLENHUTH bestätigt. Auf die Spirochätenfestigungen von AKATSU und NOGUCHI und LAUNOY und LEVADITI wird im speziellen Teil eingegangen.

2. Analyse der Festigkeit.

Ist ein arzneifester Stamm von Parasiten erzielt, so müssen seine Eigenschaften möglichst scharf ermittelt werden. Die wohl zuerst entschiedene Frage ist diejenige nach dem Grade der erzielten Festigung. Sie wird durch die Feststellung derjenigen Dosen bestimmt, die nicht mehr bzw. gerade noch auf den gefestigten Stamm wirken. Bei einem maximal festen Stamm muß die Dosis maxima tolerata, unter Umständen sogar eine toxische Dosis völlig unwirksam sein. Nur mit derartigen maximal festen Stämmen ist ein technisch einwandfreies Arbeiten möglich, da angefestigte oder halbfeste Parasitenstämme in ihren Eigenschaften inkonstant sind. Es ist ferner darauf zu achten, ob der pathogene Charakter der Erreger, ihre Virulenz oder Morphe sich geändert haben. Man kennt bestimmte morphologische Veränderungen, z. B. den Blepharoblastenschwund der Trypanosomen, die bei bestimmten, später noch näher zu beschreibenden Festigungen regelmäßig eintreten, bekannt ist auch die Tatsache, daß ein meist unerheblicher Grad von Virulenzabschwächung sich im Laufe der recht eingreifenden Behandlung einstellt. VOEGTLIN, DYER und MILLER fanden sie nicht, was wohl auf die besonders schonende Festigungsart und darauf zurückzuführen ist, daß der Stamm nicht maximal gefestigt war. Meist ist die Virulenzabschwächung durch einige Tierpassagen wieder auszugleichen, ohne daß die erreichte Festigkeit darunter leidet und so hat man bei der Prüfung echt arzneifester Stämme immer Parasiten vor sich, die nur in *einer wesentlichen Eigenschaft, nämlich in ihrer Empfindlichkeit gegen das festigende Agens und seine Derivate*, einschneidend variiert sind. Den Wert dieser relativ strengen Definition werden wir bei der Betrachtung arzneifester Bakterienstämme noch näher begründen müssen. Bei protozoischen Parasiten, so weit bisher arzneifeste unter diesen bekannt sind, dürfte diese Auffassung uneingeschränkt Geltung haben.

Die Analyse der Festigkeit im engeren Sinne betrifft vor allem deren Spezifität. Man hat früher von arzneifesten Parasiten eine Spezifität in dem Sinne angenommen, daß z. B. ein salvarsanfester Stamm gegen die meisten Arsenikalien, ein fuchsinfester Stamm gegen die Mehrzahl der Triphenylmethanfarbstoffe fest sei und hat demzufolge von arsenfesten, triphenylmethanfesten Stämmen gesprochen. Nach den Erfahrungen der letzten Jahre hat sich eine solche zwanglose Bezeichnung, die eigentlich schon nach EHRLICH'S Erfahrungen mit dem „Cribrum therapeuticum“ nicht zulässig war, als sehr unzuverlässig erwiesen. Will man korrekt vorgehen, so sollte man die arzneifesten Stämme bezeichnen nach dem festigenden Agens und sie ergänzend charakterisieren durch die übrigen Veränderungen der chemotherapeutischen Empfindlichkeit, die sie im Laufe der Festigung erfahren haben. Solche Variationen chemischer Empfindlichkeit treten fast bei jeder Festigung auf und hier kann man wieder

zwischen solchen unterscheiden, die zwangsläufig auftreten (z. B. die Festigkeit salvarsanfester Trypanosomen gegenüber Acridin- und Pyroninfarbstoffen) oder solchen, die nicht bei jeder Festigung zu beobachten sind (die Brechweinsteinfestigkeit salvarsanfester Trypanosomenstämme). Um Wiederholungen zu vermeiden, soll an dieser Stelle auf Einzelheiten, die im speziellen Teil zur Sprache kommen, nicht eingegangen werden. Es seien lediglich einige Regeln entwickelt, die sich aus den bisherigen Erfahrungen ergeben.

Zur Analyse der Festigkeit sollen möglichst Vertreter aller bekannten Verbindungen, die auf die betreffenden Parasiten eine therapeutische Wirkung haben, herangezogen werden, damit man erkennt, auf welche chemischen Gruppen die erzielte Festigkeit übergreift. Man findet bei dieser Gelegenheit auch öfter eine *gesteigerte Empfindlichkeit* gegenüber dem festigenden Agens chemisch nahestehenden oder fernerstehenden Heilmitteln. Die der festigenden Substanz verwandten Verbindungen erfordern dabei besonderes Interesse und die Prüfung möglichst vieler Vertreter ist fast immer aufschlußreich. Denn hierbei lassen sich die Erkenntnisse gewinnen, die dem Studium arzneifester Parasiten seine große praktische Bedeutung geben: die Aviditätsbestimmungen. Ob die Annahme EHRLICHs, daß man an arzneifesten Stämmen ermitteln könnte, welche Verbindungen zu Kombinationsversuchen geeignet sind, heute noch aufrecht erhalten werden kann, ist nach den Lehren, die das Interferenzphänomen (siehe später) vermittelt hat, zweifelhaft.

So ergibt die Untersuchung arzneifester Stämme theoretisch eine Reihe grundlegender Erkenntnisse für die Beurteilung chemotherapeutischer Wirkung. Aus der Analyse des Festigkeitszustandes wurde entwickelt:

a) **Der Spezifitätsbegriff.** Die ersten gelungenen Arzneifestigungen, die sich, wie erwähnt, auf die trypanociden Farbstoffe bezogen hatten, waren charakterisiert durch die Eigenschaft, nur gegen das eine festigende Agens oder seine nächsten chemischen Derivate unempfindlich zu sein. Auch bei den später erfolgten Festigungen gegen trypanocide Arsenikalien zeigte sich immer wieder, daß höchstens eine Gruppenverwandtschaft zu erkennen war, innerhalb derer die Festigkeit auch auf andere Agenzien als gerade die festigenden übergriff. Daraus leitete EHRLICH den für seine Auffassung therapeutischer Wirkung unerläßlichen Spezifitätsbegriff her, welcher besagte, daß die Veränderung der Trypanosomen, die als spezifische Festigkeit in Erscheinung tritt, eine ganz bestimmte Partialfunktion der Zelle betrifft, nämlich den Angriffspunkt des Chemotherapeutikums, seinen spezifischen Chemoceptor. Erst die später gemachten Beobachtungen an den noch näher zu schildernden arsenfesten Stämmen I, II und III EHRLICHs, ferner die überraschenden Tatsachen, welche die Bearbeitung der orthochinoiden Farbstoffe, besonders des Pyronins und Trypflavins ergab, waren nicht ohne weiteres dem strengen Spezifitätsbegriff unterzuordnen und führten daher zur Aufstellung eines 2. nicht minder wichtigen Prinzips, dem

b) **Aviditätsbegriff.** Während der Spezifitätsbegriff das Ziel hatte, wirksame Chemotherapeutica aus verschiedenen chemischen Gruppen nach ihren verschiedenen Angriffspunkten zu trennen, sucht der Aviditätsbegriff bei Verbindungen gleicher chemischer oder biologischer Art, d. h. bei Verbindungen gleichen Angriffspunktes, eine Unterscheidung zu ermöglichen. Eine Differenzierung derartiger Verbindungen nach ihrer Wirkungsstärke ergeben bereits die

quantitativen Bestimmungen der Tierversuche. Die Untersuchungen, die mit gleicher Methodik, aber an arzneifesten Stämmen ausgeführt werden, erlauben eine Auslese von Verbindungen nach dem Gesichtspunkt, ob sie bei voraussichtlich gleichem Angriffspunkt auf den spezifisch gefestigten Stamm noch wirken oder nicht. Das Kennzeichen einer für einen bestimmten Chemoceptor aviden Verbindung ist die Wirksamkeit bei bestehender Festigkeit gegenüber der weniger aviden chemisch oder biologisch verwandten Verbindung. Das bekannteste Beispiel ist die von EHRlich aufgefundene Tatsache, daß ein gegen Arsinsäuren spezifisch fester Stamm von Arsenophenylglycin noch beeinflußt wird. In dieselbe Reihe gehört die weitere Beobachtung, daß ein Trypanosomenstamm, der durch Behandlung mit Arsenophenylglycin auch gegen dieses fest geworden ist, von arseniger Säure noch beeinflußt werden kann. Man erkennt leicht, daß die Voraussetzung des Aviditätsbegriffes die Annahme eines gemeinsamen Angriffspunktes chemisch verwandter Verbindungen, z. B. der trypanociden Arsenikalien ist, eine Annahme, die auch EHRlich nicht streng aufrecht erhalten konnte. Gerade das Verhalten des Arsenophenylglycins führte ihn dazu, im Chemoceptor gewissermaßen mehrere Valenzen anzunehmen und, um bei dem gewählten Beispiel zu bleiben, eine besondere primäre bindende Gruppe für den Aminoessigsäurerest, den Azetikoceptor, vorzusehen. An diesem erfolgt nach der EHRlich'schen Nomenklatur die Fixierung der Verbindung zunächst, während erst in zweiter Linie die anderen wirksamen Gruppen, besonders der Arsenrest, fixiert werden. Man kann diese Vorstellungen heute wohl nicht mehr in dieser Form übernehmen, da sich der Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutica nicht mit rein chemischen Vorstellungen erklären läßt. Damit ist aber nichts gegen die Konzeption des Aviditätsbegriffs als solchen gesagt, der noch heute für die Bewertung chemotherapeutischer Heilmittel überaus fruchtbar sein kann und mit Unrecht etwas vernachlässigt worden ist. Die Möglichkeit, Verbindungen zu erkennen, die selbst bei äußerst reduzierter Empfindlichkeit noch wirksam werden können, ist nicht nur theoretisch interessant, sondern auch praktisch wichtig.

Man geht vielleicht nicht fehl, wenn man annimmt, daß gerade die Technik der Aviditätsmessung mit Hilfe arzneifester Stämme die methodisch wichtigste Aufgabe ist. Die Bedeutung des „Cribrum therapeuticum“ EHRlich's, d. h. die Bestimmung des Angriffspunktes neuer Chemotherapeutica durch ihre Prüfung an verschiedenen arzneifesten Stämmen bzw. an einem mehr oder weniger „panfesten“ Stamm, der gegen möglichst viele bekannte Verbindungen unempfindlich geworden ist, ist nicht so hoch zu veranschlagen. Dazu ist die Frage der verschiedenen Angriffspunkte der einzelnen Therapeutica überhaupt noch viel zu wenig geklärt und auch mit den Methoden der Arzneifestigung allein nicht zu lösen. Beispiele hierzu werden im speziellen Teil noch näher aufgeführt werden. Es ist nämlich nicht nur so, daß das Cribrum therapeuticum große Löcher hat, sondern an anderen Stellen ist das Maschenwerk auch so eng gefügt (SCHNITZER), daß auch dadurch schwer deutbare Erscheinungen zu beobachten sind, die erst in jüngster Zeit einer gewissen Klärung zugeführt wurden (vgl. den Abschnitt Interferenzphänomen).

c) Die Chemoceptorentheorie. Trotzdem hat die Konzeption EHRlich's, welche die Ergebnisse der Studien an arzneifesten Stämmen in der Chemoceptorentheorie zusammenfaßt, als fruchtbare Arbeitsmethode ihren Wert be-

halten. Die Chemoceptorentheorie geht von der Annahme aus, daß die Parasiten bestimmte, biologisch bis zu einem gewissen Umfang definierbare Angriffspunkte für die auf sie wirksamen Agenzien besitzen. Diese Angriffspunkte, die Chemoceptoren, hat sich EHRlich als sessile, relativ einfach gebaute Strukturen vorgestellt, die imstande sind, die trypanociden Stoffe zu binden und dabei eine ziemlich ausgedehnte Gruppenspezifität für Verbindungen ähnlicher chemischer Natur haben. So nahm EHRlich zumindest anfänglich einen gemeinsamen Chemoceptor für alle Triphenylmethanfarbstoffe an oder er dachte an einen Arsenoceptor, dem die meisten wirksamen Arsenikalien zugeordnet sind. Die wiederholt erwähnten Besonderheiten, die gerade das Studium der Arsenobenzole ergab, haben ihn später dazu geführt, auch für den Chemoceptor bestimmter Agentien z. B. des Arsenophenylglycins, einen wie erwähnt etwas komplizierteren Bau anzunehmen. Diese Vermutung hat sich bis zu einem gewissen Grade in den Arbeiten SCHNITZERS und seiner Mitarbeiter bestätigt, bei denen sich allerdings dann ein Strukturbild des Chemoceptors ergibt, das neben den hochspezifischen Chemoceptoren im engeren Sinne auch noch weniger spezifischen bindenden Funktionen und sogar den Nutriceptoren EHRlich's, die für die Immunitätsreaktion eine gewisse Rolle spielen, einen Platz im System der Chemoceptoren zuweist (siehe dazu S. 320). Die entscheidende Bewertung, die man der Chemoceptorentheorie heute noch zuerkennen muß, liegt darin, daß in ihr am prägnantesten das Prinzip der direkten parasitociden Wirkung zum Ausdruck kommt. Gerade in jüngster Zeit sind für diese Hypothese durch KROÓ und v. JANCsÓ, ferner durch die photobiologischen Studien v. JANCsÓ's ferner durch Adsorptionsversuche YORKEs und seiner Mitarbeiter, v. JANCsÓ's und HASSKÓ's, Beweise erbracht worden, welche die Annahme indirekter Wirkungen ebenso unwahrscheinlich machen, wie es die Untersuchungen GONDERS (siehe später) schon zur Zeit EHRlich's erreicht hatten. Sie machen trotzdem die Chemoceptorentheorie als solche nicht überflüssig, denn alle noch so geistreich durchgeführten morphologischen und physikalischen Experimente können das große Problem der spezifischen Wirkung nicht erschöpfend deuten, zu dessen endlicher Klärung man immer noch die Hypothese der Chemoceptorentheorie als Richtlinie benötigt.

3. Einfluß des Milieus.

Die bisher geschilderten Untersuchungen, die der Charakterisierung der Arzneifestigkeit dienen, galten den Beziehungen des Parasiten zu dem wirksamen Agens, unter Betonung der geänderten biologischen Struktur des Parasiten und der chemischen Variation der Chemotherapeutica. Es kommt zur Erkennung des gesamten Umfangs einer erzielten Arzneifestigkeit noch ein weiteres Moment hinzu; die Bedeutung des Milieus. In dieses Gebiet gehört z. B. die Frage, ob ein arzneifester Parasitenstamm, der, wie es häufig der Fall ist, im Tierversuch gewonnen wurde, auch *in vitro* arzneifester ist. Voraussetzung ist dabei natürlich, daß die zu prüfende Verbindung überhaupt *in vitro* wirksam ist. Hier können verschiedene Verhältnisse gefunden werden. Verwiesen sei nur auf die Festigung von *Tryp. rhodesiense* *in vitro* durch YORKE und seine Mitarbeiter (vgl. Tab. 7), bei denen die Unempfindlichkeit *in vivo* mit der Zunahme der Festigkeit *in vitro* parallel verlief. Auch VOEGTLIN, DYER und MILLER geben an, daß ihr *salvarsanfester* Stamm *in vitro* weniger empfindlich ist, was sich sowohl in einer

höheren Dosis zeigt, die zur Wirkung notwendig ist, als auch — bei gleicher Dosis wie der Normalstamm — in einer Verlängerung der Lebenszeit der Trypanosomen zum Ausdruck kommt. Dasselbe hatte schon an EHRlich's Arsenstämmen I, II und III NEVEN unter Verwendung von in vitro hochwirksamen Arsenoxyden gezeigt. Der brechweinsteinfeste Arsenstamm III zeigte auch im Reagensglase die längere Erhaltung der Beweglichkeit. Aber schon bei NEVEN findet sich die nicht nur methodisch wichtige Angabe, daß die Beobachtung der Beweglichkeit allein nicht ausschlaggebend für die Bewertung des Reagensglasversuches ist. Die Vergleichsversuche mit einem normalen und einem parafuchsinfesten Stamm ließen bei direkter Betrachtung keinen Unterschied zwischen den beiden Stämmen gegenüber Parafuchsinlösungen erkennen, sondern diese Unterschiede traten erst bei Überimpfung der Gemische auf Mäuse zutage, ein Zeichen, daß die Erhaltung der Beweglichkeit hier nicht das entscheidende Moment ist, sondern, wie auch die späteren Reagensglasversuche mit Germanin lehrten, die Erhaltung der Fortpflanzungs- und Vermehrungsfähigkeit. Dagegen zeigte der von LEWY und GUREWITSCH gewonnene parafuchsinfeste Stamm weder bei direkter Betrachtung noch bei der angeschlossenen Überimpfung auf Mäuse einen Unterschied gegenüber dem normalen Stamm. Ähnliche Beobachtungen EHRlich's führten ihn zu der Annahme, daß solche Erscheinungen auf die ganz anderen distributiven Verhältnisse zurückzuführen sind, die sich beim direkten Kontakt der Arzneimittel mit den Parasiten in vitro ergeben. An veränderte distributive Verhältnisse dachte auch EHRlich zur Erklärung eines zweiten Phänomens, das auch für einen entscheidenden Einfluß des Milieus auf den Nachweis einer Arzneifestigung spricht. Es sind dies die Befunde von BREINL und NIERENSTEIN, MOORE, NIERENSTEIN und TODD und MESNIL und BRIMONT, daß atoxylfeste Stämme, die in der Maus bzw. im Esel gewonnen wurden, in der Ratte noch empfindlich seien. Eine restlose Klärung dieses Phänomens ist bisher noch nicht geglückt; EHRlich und ROEHL führen sie auf die Änderungen der Dosierung und damit der Verteilung zurück, die beim Übergang auf eine andere Tierart vorliegen können, schließen aber auch die Möglichkeit einer ungenügenden Festigung nicht aus. Jedenfalls war ein von ROEHL im Mäuseversuch gewonnener arsacetinfester Stamm auch in der Ratte noch absolut fest und eigene Erfahrungen an salvarsanfester Stämmen zeigten mir ein analoges Verhalten. In einer vor kurzem erschienenen Arbeit haben YORKE, MURGATROYD und HAWKING zu dieser Frage noch einmal Stellung genommen und haben gezeigt, daß ihre gegen Atoxyl gefestigten Stämme von *Tryp. rhodesiense* auch in der Ratte volle Festigkeit nicht nur gegen Arsinsäuren, sondern auch gegen Arsenoxyde und Salvarsan besaßen. Sie haben aus der minimalen wirksamen Dosis gegenüber dem normalen und dem festen Stamm den Resistenzfaktor (vgl. Tab. 24) berechnet und zeigen, daß dieser bei Ratten genau so groß ist wie bei Mäusen. Auch wiederholte Passagen durch Ratten änderten die Empfindlichkeit des Stammes nicht. Ein in der Maus gegen Tryparsamid gefestigter *Rhodesiense*stamm erwies sich auch im Kaninchen als fest und verlor auch bei Kaninchenpassagen seine Festigkeit nicht. Ebenso war ein in Kaninchen gefestigter Stamm gegen Tryparsamid auch in der Maus fest. Die Untersucher führen die gegenteiligen Befunde der älteren Autoren auf ungenügende Festigkeit zurück. An und für sich ist natürlich auch ein Festigkeitsverlust bei Passage durch andere Tierarten möglich, eine Tatsache, deren Einzelheiten in einem der folgenden

Abschnitte (siehe S. 249) noch besprochen werden sollen. M. ROBERTSON hat diese Beobachtungen herangezogen, um die Möglichkeit der Selektion beim Zustandekommen oder beim Erlöschen der Arzneifestigkeit zu begründen, indem sie annimmt, daß z. B. in einer gemischten Parasitenpopulation, wie sie wohl bei einem nur teilweise festen Stamm vorliegt, in der Maus eine Selektion zugunsten der arzneifesten, in der Ratte zugunsten der normalen Parasiten stattfindet. Die Versuche von KROÓ über die Änderung des immunologischen Charakters eines und desselben Trypanosomenstammes bei Passage durch verschiedene Tiere bilden eine Stütze für diesen Deutungsversuch.

4. Morphologie und funktionelle Biologie arzneifester Stämme.

Im allgemeinen bietet die morphologische Untersuchung arzneifester Trypanosomenstämme (und Spirochäten) keine Abweichungen von dem normalen Bilde des Parasiten. Eine Sonderstellung nimmt lediglich das Verhalten des Blepharoplasten ein. Bekanntlich verlieren Trypanosomen unter der Einwirkung von orthochinoiden Farbstoffen, wie Pyronin oder Trypaflavin, ferner von Farbstoffen aus der Reihe der Di- und Triphenylmethanfarbstoffe (Parafuchsin) den Blepharoplasten bzw. ist dieser nicht mehr färberisch darstellbar. Dieses von WERBITZKI zuerst beobachtete Phänomen, das KUDICKE an *Trypanosoma Lewisi* näher studiert und dabei die Wanderung des Blepharoplasten zum Hauptkern festgestellt hat, tritt natürlich auch bei den entsprechenden arzneifesten Stämmen auf; ein parafuchsinfester Trypanosomenstamm (z. B. der von LEWY und GUREWITSCH gewonnene) blieb jahrelang blepharoplastfrei und konnte daher bei verschiedenen Versuchsanordnungen als markierter Stamm dienen (SCHNITZER und SILBERSTEIN). LEUPOLD hat später in Versuchen mit verschiedenen festen Trypanosomenstämmen (arsenfeste, trypanblaufeste, brechweinsteinfeste und germaninfeste Trypanosomen) gezeigt, daß alle diese Stämme mit Ausnahme der arsenfesten und des trypanblaufesten auf die Behandlung mit einer kräftigen Trypaflavindosis in vivo mit Blepharoplastenschwund reagieren. Kürzlich hat v. JANCÓS durch Beobachtungen an Trypanosomen im Ultraviolettlicht mit Hilfe einer Spezialoptik am lebenden *Trypanosoma* beobachten können, daß bei arsenfesten Stämmen erwartungsgemäß das Trypaflavin überhaupt nicht am Parasiten angreift und daher auch nicht die Reaktion am Blepharoplasten geben kann. Diese eben erwähnte Technik v. JANCÓSs scheint überhaupt berufen, manche von den bisher nur aus den chemotherapeutischen Versuchen gezogenen Schlüsse durch direkte Beobachtung sinnfällig zu machen. Er ging davon aus, daß Trypanosomen aus einer mit Trypaflavin behandelten Maus bereits im Licht der Dunkelfeldlampe schlagartig absterben. Der zeitliche Verlauf dieses Vorgangs ist meßbar und von der Behandlungsdosis und dem Zeitpunkt der Behandlung abhängig. Verfeinert wird dieses Verfahren durch die oben erwähnte Mikroskopie im ultravioletten Licht. Trypaflavinfeste Trypanosomen geben natürlich auch den Absterbeeffekt bei Belichtung nicht. Zu gleichen Erkenntnissen führte schon die Untersuchung GONDERSs, der ein Vitalfärbungsverfahren anwandte, dessen sich auch v. JANCÓS kürzlich wieder bedient hat. Während nämlich normale Trypanosomen durch orthochinoide Farbstoffe wie das Triaminophenazoniumchlorid oder Triaminophenazoseleniumchlorid noch durch schwache Konzentrationen (1 : 75000) binnen 30 Minuten vital gefärbt werden und dann bald absterben, blieb bei arsenfesten

Stämmen (EHRlich-Stamm I—IV) die Vitalfärbung aus und erst nach Absterben der Erreger drang der Farbstoff in die toten Parasiten ein. Auch dieses Phänomen beruht auf dem Übergreifen der Arsenfestigkeit auf die orthochinoiden Farbstoffe.

Es ist auch versucht worden, die Arzneifestigkeit zu definieren durch das Ausbleiben der chemisch nachweisbaren Bindung der wirksamen Agenzien an die festen Trypanosomen im Gegensatz zu den normalen Trypanosomen. Auf die Versuche von NEUSCHLOSZ an freilebenden Protisten, die in gleicher Richtung liegen, wird später eingegangen. Vor kurzem haben aber YORKE, MURGATROYD und HAWKING gezeigt, daß normale und atoxylfeste Stämme von *Tryp. rhodesiense*, wenn sie in Nährlösungen, die reduziertes Tryparsamid enthalten, bebrütet werden, sich verschieden verhalten. Die normalen Parasiten absorbieren meßbar das wirksame Agens, während die festen Trypanosomen nicht in nachweisbarer Menge wirksame Substanz aus der Lösung aufnehmen. Dies bedeutet nach der Ansicht der Autoren eine erhebliche Stütze der EHRlich'schen Chemoceptorentheorie, vielleicht auf der Basis der Annahme einer gesteigerten Undurchlässigkeit der Parasitenmembran für die betreffenden Agenzien. Zu demselben Schluß kommen v. JANCSÓ und HASKÓ. Im Anschluß an ihre photobiologischen Studien haben sie die Bindung der Chemotherapeutica an Trypanosomen in der Weise verfolgt, daß sie die im Höhepunkt der Infektion behandelten Tiere entbluteten, die Trypanosomen aus dem Blut herauswuschen und den Farbstoff extrahierten. Sie arbeiteten mit Trypaflavin, dem BROWNING'schen 2-(p-acetylaminostyryl)-6-Dimethylaminochinolinmethosulfat und (HASKÓ) auch mit Parafuchsin. Das Trypaflavin wurde mit Alkohol, die Chinolinverbindung mit Eisessig extrahiert. Es zeigte sich, daß in empfindlichen Parasiten eine erhebliche Speicherung der Heilmittel stattfindet, während feste Trypanosomen diese nur in ganz geringem Umfange aufnehmen. Beim Parafuchsin war bereits makroskopisch die fehlende Rotfärbung der festen Trypanosomen erkennbar.

5. Zustandekommen und Wesen der Arzneifestigkeit.

Schon die im letzten Abschnitt genannten Untersuchungen verfolgen das Ziel, das Wesen der Arzneifestigkeit als Ausdruck einer bestimmten gut definierbaren Änderung der Zellfunktion zu erfassen. Dies ist natürlich bis zu einem gewissen Grade möglich und vermittelt eine Reihe von Erkenntnissen, die der Chemoceptorentheorie einen etwas konkreteren Inhalt zu geben berufen sind. Daß gleichwohl die mit der Arzneifestigkeit verbundenen Probleme zu kompliziert sind, als daß sie durch einzelne Versuche an einzelnen festen Stämmen entschieden werden können, zeigen z. B. die Untersuchungen von NEUSCHLOSZ, der reine Zuchten von Paramäcien an Chinin, Farbstoffe (Methylenblau, Trypanblau, Fuchsin) sowie gegen Metalle (NaAsO_2 und $\text{KSbO}[\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6]$) festigte. Die Festigung gelang leicht. Um nun das Wesen der erzielten Unempfindlichkeit zu ermitteln, prüfte NEUSCHLOSZ das Verhalten der benutzten Agenzien nach ihrer Einwirkung auf normale bzw. gefestigte Paramäcien. Er stellte fest, daß gefestigte Paramäcien Chinin zerstören. Die gegen die Farbstoffe gefestigten Organismen haben diese Fähigkeit gegenüber den angewandten Farbstofflösungen ebenfalls, und zwar führen sie den Farbstoff anscheinend in die unwirksame Leukoverbindung über. Danach würde es sich um eine durch die

Festigkeit spezifisch gerichtete Reduktionswirkung handeln, die sich bei den gegen Arsenikalien bzw. Antimonialien gleichfalls in spezifischer Weise auswirkt, indem die wirksamen Agenzien, welche das Metall in 3wertiger Form enthalten, in die minder wirksame 5wertige Form übergeführt werden. Auf Grund solcher Beobachtungen muß man den Vorgang der Arzneifestigkeit, aber damit wohl auch den Vorgang der chemotherapeutischen Beeinflussung überhaupt als ein Problem des Parasitenstoffwechsels betrachten. Es ist zu erwarten, daß eingehendere Untersuchungen, die dann aber auch an Trypanosomen oder Spirochäten durchgeführt werden müssen, zu einer Klärung dieser wichtigen theoretischen Frage führen werden. Dann wird der Zeitpunkt gekommen sein, zu dem die Symbole unserer bisherigen Arbeitshypothesen, denen ja (Chemoceptoren) morphologische, wenn auch dynamisch betrachtete Vorstellungen zugrundeliegen, durch die Tatsachen meßbarer Funktionen ersetzt werden können. Auch KOLLE vertritt auf Grund der Untersuchungen BRESSLAUS diese Ansicht, da sich hier Schutzzeirrichtungen der Protisten (Tektinausscheidung, Zellgranula und Vakuolen) gezeigt haben, deren gesteigerte Funktion die Festigkeit zu erklären vermag.

Auch über das Zustandekommen der Arzneifestigkeit als solcher ist noch keine völlige Klarheit geschaffen. Gemeint ist hiermit nicht die Festigkeit des Einzelindividuums, sondern der arzneifesten Population, wie wir sie bei den pathogenen Parasiten im infizierten Tier oder bei den freilebenden Protozoen im Reagensglase vor uns haben. Das Problem scheint in diesem Falle ein vorwiegend vererbungsbiologisches. Die früher viel erörterte Frage, ob es sich bei der Arzneifestigkeit um eine Mutation handelt, ist besonders auf Grund der Untersuchungen von JOLLOS dahin entschieden worden, daß es sich nicht um Mutationen, sondern um „Dauermodifikationen“ handelt, eine Anschauungsweise, die auf der 10. Tagung der Deutschen mikrobiologischen Gesellschaft 1924 allgemeine Anerkennung gefunden hat. Erörtert wird dagegen noch immer die Frage der Auslese. Zur Darstellung dieses Problems erscheint es zweckmäßig, hier kurz auch diejenigen Untersuchungen zu erörtern, die nicht vom mehr oder weniger medizinischen Standpunkte an pathogenen Parasiten, sondern auch an freilebenden Protozoen angestellt sind. Derartige Untersuchungen lagen bereits in den Arbeiten von DAVENPORT und NEAL, sowie von NEUHAUS vor. Die erstgenannten Autoren hatten Paramäcien an Sublimat und Chinin gewöhnt und im Verlaufe der Festigung auch Erscheinungen einer gewissen Überempfindlichkeit beobachtet, NEUHAUS hat gegen Arsen, Antimon, Quecksilber und Kupfer gefestigt. Es sind aber erst die Untersuchungen von JOLLOS, die an Individuallinien (KLONEN) von Paramäcien mit arseniger Säure angestellt wurden, für diese Fragen von Bedeutung geworden. Diese Untersuchungen ergaben zunächst, daß innerhalb der reinen Linien Verschiedenheiten individueller Empfindlichkeit keine Rolle mehr spielten und daß durch reine Selektion das Zustandekommen der schließlich durch lange fortgesetzte Einwirkung *in vitro* erzielte Festigungsgrad nicht zu erklären war. Diese hohen Festigkeitsgrade waren auch nicht in allen Versuchen zu erzielen, sondern traten mehr oder weniger spontan im Rahmen dieser groß angelegten Versuche auf. Es hätte somit die Möglichkeit bestanden, sie als eine genotypische Veränderung, d. h. als eine Mutation aufzufassen, wenn nicht teils bei Fortzucht in giftfreiem Medium, teils nach Konjugation die Festigkeit verloren gegangen wäre, womit diese

Phänomene als Dauermodifikationen erkannt wurden. Die Frage des Festigkeitsverlustes, die im folgenden Abschnitt noch näher behandelt wird, spielt natürlich auch für die Beurteilung des Vorliegens einer Selektion dieselbe Rolle, wie das Zustandekommen der Festigkeit. Im einen wie im anderen Falle kann es sich um die Auslese natürlich resistenter Individuen handeln, welche die ersten Eingriffe oder Vergiftung überleben und sich nun weiter gewöhnen lassen, während bei der Rückkehr zur Stammform wiederum einzelne Individuen von normaler Empfindlichkeit im normalen Milieu die resistenten Formen verdrängen. M. ROBERTSON hat bei ihren interessanten Versuchen der Festigung von *Bodo caudatus* gegen Acriflavine (Trypaflavin), obgleich ihr Stamm von einer einzelnen Bodozelle stammte, in der Population Schwankungen der Giftempfindlichkeit von 1: 50 000—1: 10 000 beobachtet, während von den Einzelklonen der resistenteste sogar 1: 5000 Trypaflavin vertrug. Die schließlich von ihr erzielte Festigkeit gegen die Konzentration 1: 1500 ging über die Grenzen dieser normalen Resistenz deutlich heraus (wobei auch der Blepharoplastenverlust zu konstatieren war), führte sie aber zu der Ansicht, daß die Selektion bei der Arzneifestigung durch die Auslese natürlich resistenter — und daher wohl einer weiteren Festigung leicht zugänglichen — Individuen auch bei Verwendung von Klonen von entscheidender Bedeutung ist. Die Erklärung, die sie auf Grund dieser Anschauung für das verschiedene Verhalten der Festigkeit in verschiedenen Tierarten gibt, ist bereits oben erwähnt. Für die Beurteilung der Trypanosomenversuche führt ROBERTSON an, daß die Stämme nicht ohne weiteres als eine Einheit angesehen werden können. An sich ist ja durch die Versuche OEHLERS erwiesen, daß auch mit reinen, von einer Parasitenzelle aus gewonnenen Trypanosomenzellen Arzneifestigungen gelingen. Und im allgemeinen sind Schwankungen der Giftempfindlichkeit bei Klonen unserer üblichen virulenten Laboratoriumsstämme von Trypanosomen nicht erheblich. Trotzdem erscheint eine zumindest die Festigung begünstigende Wirkung der Selektion nicht ausgeschlossen. Auch MORGENROTH und HALBERSTÄDTER erkennen ihr einen nicht unerheblichen Einfluß zu. Ein besonders eindrucksvolles Beispiel ist ihnen der arsacetinfeste Naganastamm, welcher anfangs eine Festigkeit gegen Brechweinstein besaß, die er später verlor. Durch weitere Einwirkung von Arsacetin war die Brechweinsteinfestigkeit nicht wieder zu gewinnen, jedoch traten nach jeder Behandlung des Stammes mit Brechweinstein (auf die der Stamm natürlich noch reagierte) im Rezidiv brechweinsteinfeste Parasiten auf. Diese Erscheinung wird mit Recht so gedeutet, daß eine Auslese innerhalb der Parasitenmischung zugunsten der spärlich vorhandenen brechweinsteinfesten Erreger stattfindet, während bei Arsacetinbehandlung die Selektion zugunsten der arsacetinfesten Parasiten erfolgt. Es wäre ja der Einwand möglich, warum denn, wie es sonst bei gemischten Stämmen zu beobachten ist, das Vorhandensein der brechweinsteinfesten Anteile sich nicht sofort in deren sichtbarer Weiterentwicklung äußert. Eine Beantwortung dieses berechtigten Einwandes geben erst die viel später mitgeteilten Versuche von SCHNITZER und SILBERSTEIN, die zeigen, daß bei bestimmtem Mischungsverhältnis der Parasiten, nämlich gerade dann, wenn die festen Parasiten spärlich sind, sie trotzdem durch die Behandlung, und zwar durch die bei dieser auftretenden Immunvorgänge zurückgedrängt werden können. Sie treten dann wie in MORGENROTH und HALBERSTÄDTERS Beispiel im Rezidiv auf. YORKE und seine Mitarbeiter lehnen jedoch auf Grund ihrer Festigung an Trypanosomen

in vitro die Möglichkeit einer Entstehung der Festigkeit durch Selektion ab, die nur bei oberflächlicher Betrachtung vielleicht naheliegend sei. Ihnen erscheint der Vorgang als eine Mutation, die durch die Anwendung hoher Giftdosen bei schneller Steigerung, wie auch Tab. 7 zeigt, begünstigt wird, während auch die lange fortgesetzte Einwirkung schwacher Konzentrationen unwirksam ist. Die Selektion spielt dann höchstens eine begünstigende Rolle, ungefähr in dem von uns oben skizzierten Sinne. In diesem Zusammenhange müssen die Anfänge der Festigkeit interessieren, wie sie die Beobachtungen zeigen, die MORGENROTH als Chemoflexion bezeichnet hat. Leider existieren für diese Versuche nur summarische Angaben und die eingehenden Protokolle sind nicht veröffentlicht worden. Es handelt sich dabei um einen chemischen Abwehrreflex (H. SACHS), der dann zum Ausdruck kommt, wenn man kurz nach der Behandlung mit Salvarsan oder Trypaflavin die Parasiten auf neue Mäuse überträgt und dann ihre Empfindlichkeit prüft: Es zeigt sich dann bereits eine Resistenzerhöhung, die bei weiteren Mäusepassagen allerdings verloren geht. Unzweifelhaft bilden aber solche Parasiten den Ausgangspunkt für echt arzneifeste Stämme, denn die von uns so häufig angewandte Festigungsmethode unter Umgehung des Rezidivs ist ja eigentlich nichts als eine Kette aneinandergereihter Chemoflexionsversuche. Die Wahrscheinlichkeit, daß man bis zu einem gewissen Grade resistente Individuen aussieht, ist dabei groß, wenn es natürlich auch fraglos ist, daß so hohe Festigungsgrade, wie sie schließlich erzielt werden, spontan nie vorkommen, sondern nur durch Anpassung erworben werden. Zu dieser Anpassung sind dann aber wohl die widerstandsfähigsten Individuen am besten geeignet. V. JANCsó hat in seinen schon erwähnten photobiologischen Untersuchungen durch Messung der Lichtempfindlichkeit im Laufe einer Trypaflavinfestigung gezeigt, daß in bestimmten Entwicklungsstadien der Festigkeit empfindliche und bereits resistente Individuen vorhanden sind, die ferner durch Vorhandensein oder Fehlen des Blepharoplasten charakterisiert sind.

6. Erlöschen und willkürliche Aufhebung der Arzneifestigkeit.

Mit der Auffassung der Arzneifestigkeit als einer Dauermodifikation ist die Möglichkeit ihres Verschwindens gegeben. Überblickt man die über diese Frage vorliegende Literatur, so zeigt sich, daß die Angaben über ein Erlöschen der Arzneifestigkeit recht spärlich sind. In den meisten Veröffentlichungen, die sich naturgemäß mit den Besonderheiten der einzelnen festen Stämme beschäftigen, ist die Frage der Dauer der Festigkeit meist nur insoweit behandelt, als angegeben wird, daß nach gewissen Fristen der Weiterführung der Stämme ohne weitere Behandlung mit dem festigenden Agens die Arzneifestigkeit erhalten geblieben ist. Daß diese Frist viele Jahre betragen kann, ist schon aus EHRlichS Angaben zu ersehen und es ist nicht ausgeschlossen, daß die erworbene Veränderung recht erhebliche Zeit erhalten bleiben kann. Dagegen können Schnellfestigungen, z. B. die von MESNIL und BRIMONT gefestigten Gambiensestrypanosomen sehr schnell (6 Passagen) wieder ihre Festigkeit verlieren. Ich selbst habe einmal ein spontanes Erlöschen der Salvarsanfestigkeit und Trypanblaufestigkeit nach 2—3jähriger Fortzüchtung beobachtet, und zwar die erstere bei einem Stamm, der in MORGENROTHS Laboratorium noch unter Anlehnung an die EHRlichSche Technik, also vom Rezidiv aus gefestigt war (vgl. Tabelle 22). An anderen Orte habe ich die Vermutung ausgesprochen, daß bei der Festigung

unter Umgehung des Rezidivs vielleicht früher ein Erlöschen der Arzneifestigkeit stattfinden könnte. Ich glaube heute, daß diese Annahme nicht zutrifft, da einer meiner ältesten Stämme, z. B. derjenige, dessen Festigung in Tabelle 5 aufgeführt ist, nach jetzt 4 Jahren ohne weitere Salvarsanbehandlung noch unverändert alle Eigenschaften seiner Arzneifestigkeit bewahrt hat. Es soll an dieser Stelle auf Einzelheiten nicht mehr eingegangen werden, da im speziellen Teil die Dauer der Festigkeit aller bekannten Stämme noch angegeben wird. Besprochen werden müssen aber noch diejenigen Versuche, durch die es gelingt, eine bestehende Festigkeit mehr oder minder schnell aufzuheben. Erwähnt wurde bereits das Verhalten der arsenfesten Paramäcien von JOLLOS, die nach der Konjugation nicht mehr giftfest waren. Dies ist ein sehr charakteristischer Befund, der zeigt, daß einschneidende biologische Änderungen für die Aufhebung einer Arzneifestigkeit entscheidend sein können. Bei den Trypanosomen hat GONDER eine berühmt gewordene Versuchsanordnung beschrieben, indem er das nichtpathogene Rattentrypanosoma Lewisi, das er gegen Arsenophenylglycin gefestigt hatte, durch die Rattenlaus *Haematopinus spinolus* passierte und dann einen Verlust der erworbenen Festigkeit feststellte, wenn die Erreger 12 Tage in der Laus geblieben waren. Die Schlüssigkeit dieses Beweises wird allerdings angezweifelt, da die Trypanosomen in der Rattenlaus keinen Entwicklungszyklus durchmachen. Auf Veranlassung von KLEINE hat dann LYNTHURST DUKE in Afrika derartige Versuche wieder aufgenommen, indem er mit Glossinenübertragung an Affen experimentierte. Der benutzte Trypanosomenstamm aus einer Antilope stand dem Trypanosoma *brucei* nahe und wurde im Affen gegen Atoxyl gefestigt. Die erzielte Festigkeit war nicht sehr stark, trotzdem erwies sich der Stamm nach Passage durch *Glossina palpalis* in neuen Affen, die durch Fliegenübertragung infiziert waren, noch als atoxylresistent, ja er hatte nicht einmal eine merkliche Verminderung der Festigkeit auch nach dreimaliger Glossinenpassage stattgefunden. Auch GONDERS salvarsanfeste Spirochätenstämme behielten ihre Resistenz bei Passage durch *Argus persicus* bzw. *Ornithodoros moubata* bei.

Daß Partialfunktionen bestehender Festigkeit unter Umständen sehr schnell verschwinden können, ist oben erwähnt anlässlich des Erlöschens der Brechweinsteinfestigkeit des Stammes von MORGENROTH und HALBERSTÄDTER. Auch die Rezidivstambildung kann zur Aufhebung von Arzneifestigungen führen, allerdings handelt es sich dann wohl nie um sehr hohe Festigkeitsgrade. MORGENROTH und ROSENTHAL haben bei hydrochininfesten Trypanosomen gefunden, daß die Parasiten des Rezidivs nicht nur die Hydrochininempfindlichkeit wiedergewonnen hatten, sondern sogar eine Hydrochininüberempfindlichkeit zeigten. Zur Deutung dieser auffallenden Erscheinung teilt NEUSCHLOSZ mit, daß die chininresistenten Paramäcien durch eine mehrere Tage durchgeführte Behandlung mit Arsen, in Form von NaAsO_2 1 : 20000 ihre Chininempfindlichkeit wiedergewinnen und zwar dadurch, daß sie die Fähigkeit zur Zerstörung des Chinins verlieren. Der parafochsinfeste Stamm von LEWY und GUREWITSCH konnte, wie SCHNITZER und SILBERSTEIN mitteilen, im Rezidiv z. B. nach Brechweinstein seine Festigkeit verlieren, behielt aber das Merkmal des Blepharoplastenschwundes. In dasselbe Gebiet gehören die Beobachtungen von KOLLE, auf Grund der Versuche von LEUPOLD, daß nämlich ein pyroninfester Stamm, der gleichzeitig auch gegen Arsacetin fest war, nach festigender Behandlung mit

Germanin seine Festigkeit gegenüber Trypaflavin und Arsacatin verlor. Gleichartige Versuche an einem brechweinsteinfesten Stamm und einem gegen arsenige Säure festen Stamm hatten solche Ergebnisse nicht. Die folgende Tabelle 9, die der Arbeit von LEUPOLD entnommen ist, gibt diese Verhältnisse anschaulich wieder. Eine Erweiterung dieser Befunde bedeutet die spätere Mitteilung LEUPOLDS, daß ein kombinierter Festigungsversuch mit Germanin einerseits, Arsacatin, Tryparosan oder Trypaflavin andererseits zur Hemmung einer Festigung führte, ja sogar eine Überempfindlichkeit gegen Germanin hervorrief.

Eine Brechung der Arzneifestigkeit auf chemischem Wege hat CITRON in SCHLOSSBERGERS Laboratorium in einem auffallenden Versuch mitgeteilt. Durch fortgesetzte Behandlung eines salvarsanfesten Trypanosomenstammes mit Natriumthiosulfat hat er in 2 Versuchsreihen, und zwar immer gerade bei der 18. Passage eine völlige Aufhebung der Festigkeit beobachtet. Angesichts der Wichtigkeit eines solchen Befundes habe ich unter genauer Einhaltung seiner Versuchsanordnung, die in Tabelle 10 wiedergegeben ist, noch ergänzt durch eine 2. Versuchsreihe mit doppelter Konzentration des Natriumthiosulfat die Versuche nachzubilden versucht. Als Stamm diente der gegen die meisten Arsenikalien (außer Arsenophenylglycin und Solusalvarsan), ferner gegen orthochinoide Farbstoffe und gegen Brechweinstein feste Stamm, dessen Gewinnung in Tabelle 5

Tabelle 9 (nach LEUPOLD).

Pyroninfester Stamm 4	
Dosis toler. Pyronin $\frac{1}{2500}$	Dosis toler. Arsacatin $\frac{1}{40}$
Vor „B. 205“-Behandlung inf. Pyronin-Stamm 4 + w. Trypaflavin $\frac{1}{2500}$ + +++ +++ +++ tot	Vor „B. 205“-Behandlung: inf. Pyronin-Stamm 4 + w. Arsacatin $\frac{1}{40}$ + + + + tot
Nach „B. 205“-Behandlung inf. pyronin- und bayerfester Stamm + w. Trypaflavin $\frac{1}{2500}$ — — — — — s + w ++ +++ +++ tot	Nach „B. 205“-Behandlung inf. pyronin- und bayerfester Stamm + w. + w. + w. + w. Arsacatin $\frac{1}{40}$ $\frac{1}{80}$ $\frac{1}{200}$ $\frac{1}{500}$ — — — — — — — — geheilt — —

beschrieben ist; 25malige Behandlung mit Natriumthiosulfat ließ die Festigkeit vollkommen unverändert. Zur Sicherung dieses Ergebnisses wurde dann die Versuchsanordnung so gewählt, daß vor jeder Überimpfung das trypanosomenhaltige Blut in einer 1%igen Natriumthiosulfatkochsalzlösung aufgefangen wurde, in der es bis zur Übertragung auf neue Mäuse 2 Stunden verblieb. Auch dieser innige Kontakt der Trypanosomen mit dem angeblich wirksamen Agens hat in 20 Passagen das Bild der bestehenden Festigkeit nicht im geringsten verändert. Schließlich wurde noch die Festigung eines normalen Stammes (Nagana PROWAZEK Frankfurt) in der Weise durchgeführt, daß den Behandlungen mit Altsalvarsan eine Injektion von Natriumthiosulfat (Dosis: 40 mg pro 20 g Maus) vorausging. Das Ergebnis zeigt die Tabelle 11. Zu ihrer

Beurteilung vergleiche man sie mit Tabelle 4; in diesem Versuche wurde gleichzeitig derselbe Stamm mit Altsalvarsan, aber ohne Einwirkung von Natriumthiosulfat gefestigt. Ein Vergleich beider Protokolle zeigt, daß zwar die beiden Festigungen nicht völlig identisch verlaufen, daß aber trotzdem in annähernd gleichen Zeitabschnitten maximale Festigung erzielt worden ist. Das von CITRON beschriebene Phänomen ist demnach nur für den von ihm benutzten Stamm richtig.

Danach muß vorläufig noch der biologische Weg z. B. über das Rezidiv als der zuverlässigere zur Aufhebung der Arzneifestigkeit gelten. Wie das

Tabelle 10. Salvarsanempfindlichkeit der verschiedenen mit Natriumthiosulfat behandelten Mäusepassagen des salvarsanfesten Stammes von *Trypanosoma brucei*. (Nach CITRON.)

Passage	Neosalvarsan in g pro 20 g Maus							
	1/125	1/250	1/500	1/1000	1/2500	1/5000	1/8000	1/12000
1. Passage	— ¹	+ ¹	+					
2. „	—	+	+					
3. „	—	+	+					
4. „	—	+	+					
5. „	+	+	+					
6. „	+	+	+					
7. „	—	+	+					
8. „	—	+	+					
9. „	—	+	+					
10. „	—	+	+					
11. „	—	+	+					
12. „	—	+	+					
13. „	—	+	+					
14. „	—	+	+					
15. „	—	+	+					
16. „	—	+	+					
17. „	—	+	+					
18. „	—	—	—					
19. „	—	—	—					
20. „	—	—	—					
21. „	—	—	—	—				
22. „	—	—	—	—	—	—	—	+

Rezidiv der Maus ist wahrscheinlich auch die Tierpassage durch andere Tiere zu bewerten, bei denen z. B. Kaninchen, Meerschweinchen, Hunde der Charakter der Infektion sich ändert, d. h. chronisch wird. Bei dieser Art der Infektion kommt es, wie RITZ gezeigt hat, zu fast täglich immunologisch andersartigen Rezidivstämmen und damit wohl auch zu Festigkeitsverlusten. Der von VOEGTLIN und seinen Mitarbeitern durch Passage in mit Salvarsan vorbehandelten Ratten erzeugte feste Trypanosomenstamm verlor seine Festigkeit bei Passagen durch Kaninchen und Hunde, ich selbst verfüge über Beobachtungen an dem in Tab. 5 geschilderten Stamm, der nach 10 Meerschweinchenpassagen wieder völlig den Charakter des Normal-

stammes angenommen hatte, obwohl der in Mäusen gehaltene Stamm noch heute maximal fest ist. Bei einem weiteren Stamm (vgl. Tabelle 4) sind die Versuche in dieser Richtung noch nicht ganz abgeschlossen, doch traten auch hier bereits in der 3. Meerschweinchenpassage hin und wieder Trypanosomen auf, die zumindest eine gewisse Empfindlichkeit gegen maximale Mengen von Altsalvarsan (5 mg pro 20 g Maus subcutan) zeigten. MESNIL und BRIMONTs atoxylfester Surrastamm blieb im Hunde fest, im Meerschweinchen trat in gewissem Umfange eine Empfindlichkeitszunahme ein. Keine eigentliche Aufhebung der Arzneifestigkeit, wohl aber eine „funktionelle“ Ausschaltung

¹ Es bedeuten: — Heilung; + keine Heilung.

bedeuten die Befunde von SCHNITZER und SILBERSTEIN. In diesen Versuchen haben wir Mischinfektionen mit normalen und arzneifesten Trypanosomen an Mäusen durch Behandlung mit demjenigen Therapeuticum abzuheilen gesucht, gegen das ein Teil der Parasiten spezifisch fest war. Dies gelingt, wenn die Doppelinfektion so ausbalanciert ist, daß die normalen Trypanosomen an Zahl überwiegen. Es verschwanden dann infolge der Behandlung die normalen und festen Trypanosomen aus dem Blute, im Rezidiv traten stets die *festen Trypanosomen wieder auf*. Zu diesen

Versuchen dienten Stämme, die gegen einen Acridinfarbstoff (vgl. Tabelle 25) bzw. gegen Salvarsan, Parafuchsin oder Optochin gefestigt waren. Die beiden letztgenannten Stämme wurden gleichfalls in einem Doppelinfektionsversuch benutzt und mit Tryparosan abgeheilt, mit dem Erfolg, daß beide Infektionen zurückgingen, wobei es nach Tryparosanbehandlung zum Rezidiv der parafuchsinfesten (blepharoplastlosen) Parasiten kam. Die Deutung dieser Erscheinungen ist, daß die festen Stämme jeweilig durch die chemotherapeutische Abheilung begleitenden Immunitätsvorgänge vorübergehend eliminiert, aber nicht vernichtet werden.

Tabelle 11. Salvarsanfestigung von Nagana PROWAZEK (Frankfurt) unter intravenöser Vorbehandlung mit 40 mg $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ pro 20 g Maus.

Passage	Konzentration von Altsalvarsan	Weitergeimpft nach Stunden	Verhalten der Mäuse
1	1 : 10 000	24	† ungeheilt
2	1 : 5 000	8	geheilt
3	1 : 5 000	4	chron. Infektion
4	1 : 3 000	3	geheilt
5—6	1 : 3 000	4—6	† ungeheilt
7—8	1 : 2 000	1—3	† ungeheilt
9—10	1 : 1 000	5	geheilt
11—12	1 : 1 000	3—4	† ungeheilt
13	1 : 500	1/2	† ungeheilt ¹
14	1 : 500	8	geheilt
15	1 : 500	5	1 Tier geheilt, 1 Tier † ungeheilt
16	1 : 300	5	geheilt
17	1 : 500	24	† ungeheilt
18	1 : 300	3	geheilt
19	1 : 500	24	geheilt
20—23	1 : 300	2—24	† ungeheilt
24—27	1 : 200	2—5	† ungeheilt, Stamm fest

II. Arzneifestigkeit von Bakterien.

Gewöhnungserscheinungen pflanzlicher Organismen an Gifte waren schon lange bekannt, als die Arzneifestigkeit von Krankheitserregern als theoretisches und praktisches Problem eine Rolle zu spielen begann. Schon EHRLICH zitiert die Versuche von EFFRONT, der 1891 über die Gewöhnung von Hefe an Nährboden mit hohem Gehalt an FINH_4 (3000 mg pro Liter) berichtete. Die Analyse dieser Gewöhnung ergab, daß die fluorresistente Hefe zu einer Entgiftung durch Bildung des unlöslichen Kalksalzes befähigt ist, diese Eigenschaft aber in giftfreien Nährböden schnell (20 Passagen) wieder verliert. GIMEL gewöhnte Hefe an schweflige Säure und stellte fest, daß hier die Oxydation des Giftes von den festen Zellen zur Entgiftung durchgeführt wird. Nach PULST spielt bei der Kupfergewöhnung des Schimmelpilzes *Penicillium glaucum* die erworbene Impermeabilität der Zellwand eine Rolle (vgl. auch BRESSLAU). Ganz ähnliche Verhältnisse, nämlich eine relativ leichte Gewöhnbarkeit von pflanzlichen

¹ Die schwer infizierte Maus starb schon 35 Min. nach der Behandlung.

Mikroben an Gifte, die in der Regel in steigender Konzentration den Nährböden bei der Weiterzucht zugesetzt werden, kommt in hohem Maße den Bakterien zu¹. Es ist nicht ganz einfach, zu entscheiden, ob diese Gewöhnungserscheinungen die in der Literatur zahlreich niedergelegt sind, in allen Fällen mit der Arzneifestigkeit der Protozoen vergleichbar sind. An sich ist die Analogie beider Erscheinungen naheliegend in einem Maße, daß es schwer fällt, Unterschiede festzulegen. Trotzdem erscheint es notwendig, die Resistenzerhöhungen, die man bei Bakterien findet, nicht ohne weiteres dem Begriff der spezifischen Arzneifestigkeit im engeren Sinne unterzuordnen, da die viel höhere Anpassungsfähigkeit der Bakterien an Veränderungen der Umweltsbedingungen Gewöhnungserscheinungen leichter hervortreten läßt, die bei oberflächlicher Betrachtung der Arzneifestigkeit ähnlich, *sensu strictiori* aber wohl kaum mit ihr identisch sind. In den folgenden Ausführungen soll auf solche Unterschiede besonders hingewiesen werden, damit eine Abgrenzung der Veränderungen, die als Arzneifestigkeit aufgefaßt werden können, von der Fülle der verwandten Beobachtungen ermöglicht wird. Der Gefahr, in diesem Falle die Grenzen etwas eng ziehen zu müssen, bin ich mir wohl bewußt.

1. Technik der Festigung.

Von der Festigung pathogener Protozoen unterscheidet sich die Festigung pathogener oder nicht pathogener Bakterien dadurch, daß im 1. Falle der Tierversuch die Methode der Wahl ist, während bei den Bakterien diese Versuchs-

Tabelle 12. Festigung von *Pneumococcus Ia* gegen *Optochin hydrochloric.* *in vivo.* (Nach MORGENROTH u. KAUFMANN).

Passage Nr.	Maus Nr.	Infektionsdosis ip.	Behandlung sbk./20 g	Tod	Weitergeimpft
1	1	0,5 ccm $\frac{1}{1000}$	} 0,5 ccm 0,75% ige wässerige Lösung	2. Tag	auf Maus 2
2	2	Herzblut Maus 1		3. Tag	„ „ 3
3	3	„ „ 2		3. Tag	„ „ 4
4	4	„ „ 3		2. Tag	Kultur als fester Stamm

Tabelle 13. Festigung von *Pneumococcus V. K.* gegen *Optochinbase* in öliger Lösung *in vivo.* (Nach MORGENROTH u. KAUFMANN).

Passage Nr.	Maus Nr.	Infektionsdosis ip.	Behandlung sbk./20 g	Tod	Weitergeimpft
1	1	0,5 ccm $\frac{1}{100}$	$3 \times 0,3$ ccm 2% ig	4. Tag	Bouillon, diese auf Maus 2
2	2	0,5 ccm $\frac{1}{10}$	$1 \times 0,3$ ccm 2% ig	24 Std.	desgl. auf Maus 3
3	3	nicht angegeben	$1 \times 0,4$ ccm 2% ig	24 Std.	desgl. auf Maus 4
4	4	„ „	$1 \times 0,4$ ccm 2% ig	24 Std.	alternierend Maus-Serumbouillon, als fester Stamm.

¹ Die Angabe von BROWNING, GULBRANSEN, KENNAWAY und THORNTON, daß ihnen keine Gewöhnung von Bakterien an Trypaflavin oder Brillantgrün gelungen ist, darf angesichts der zahlreichen gegenteiligen Befunde vernachlässigt werden.

anordnung überhaupt nur in einem Fall, nämlich bei der Optochinfestigung der Pneumokokken in der Maus durch MORGENROTH und KAUFMANN verwirklicht worden ist. Sonst ist die Festigung von Bakterien entsprechend der allgemeinen bakteriologischen Technik bei der Züchtung der Keime auf künstlichen Medien oder auch bei kurzfristigerer Einwirkung, jedenfalls aber in vitro durchführbar. Welcher Technik man sich zur Festigung von Bakterien gegen bactericide Agenzien bedient, ob man flüssige Nährböden oder feste Medien verwendet, ist nach den bisherigen Erfahrungen, abgesehen von einigen sehr alten Angaben, gleichgültig. Das allgemeine Prinzip ist wie bei der Festigung der Protozoen

Tabelle 14. Festigung des Pneumokokkenstammes S 1 gegen Äthylhydrocuprein in vitro. (Nach TUGENDREICH u. RUSSO).

Zu 2 ccm Äthylhydrocupreinum hydrochloricum in Aq. dest. von steigender Konzentration 2 Tropfen Pneumokokkenkultur. Einwirkung 2 Stunden bei Zimmertemperatur. Überimpfung auf Serumbouillon. 24 Stunden Brutschrank. Ausstrich Gramfärbung. + Pneumokokken im Ausstrich, — keine Pneumokokken im Ausstrich. Verwendung der Pneumokokkenkulturen, die mit den stärksten Konzentrationen von Äthylhydrocuprein in Berührung waren ($\frac{K}{100\,000}$, $\frac{K}{50\,000}$ usw.), zur weiteren Behandlung und Überimpfung.

21. 3. 13.	Ausg.-Kult. + Äthylhydrocupr.:	1 : 100 000	1 : 50 000	
22. 3. 13.		+	—	
22. 3. 13.	$\frac{K}{100\,000}$ + Äthylhydrocupr.	1 : 100 000	1 : 50 000	
23. 3. 13.		+	—	
23. 3. 13.	$\frac{K}{100\,000}$ + Äthylhydrocupr.	1 : 100 000	1 : 50 000	
24. 3. 13.		+	+	
24. 3. 13.	$\frac{K}{50\,000}$ + Äthylhydrocupr.	1 : 50 000	1 : 30 000	1 : 10 000
25. 3. 13.		+	+	—
25. 3. 13.	$\frac{K}{30\,000}$ + Äthylhydrocupr.	1 : 30 000	1 : 10 000	1 : 5 000
26. 3. 13.		+	—	—
26. 3. 13.	$\frac{K}{30\,000}$ + Äthylhydrocupr.	1 : 30 000	1 : 10 000	1 : 5 000
27. 3. 13.		+	—	—
27. 3. 13.	$\frac{K}{30\,000}$ + Äthylhydrocupr.	1 : 30 000	1 : 10 000	1 : 5 000
28. 3. 13.		+	+	—
28. 3. 13.	$\frac{K}{10\,000}$ + Äthylhydrocupr.	1 : 10 000	1 : 5 000	1 : 1 000
29. 3. 13.		+	—	—
29. 3. 13.	$\frac{K}{10\,000}$ + Äthylhydrocupr.	1 : 10 000	1 : 5 000	1 : 1 000
30. 3. 13.		+	—	—
30. 3. 13.	$\frac{K}{10\,000}$ + Äthylhydrocupr.	1 : 10 000	1 : 5 000	1 : 1 000
31. 3. 13.		+	+	—
31. 3. 13.	$\frac{K}{5\,000}$ + Äthylhydrocupr.	1 : 5 000	1 : 1 000	1 : 500
1. 4. 13.		+	+	—
1. 4. 13.	$\frac{K}{1\,000}$ + Äthylhydrocupr.	1 : 1 000	1 : 500	1 : 400
2. 4. 13.		+	+	—

die allmähliche Gewöhnung der Keime an vorsichtig gesteigerte Konzentrationen der wirksamen Verbindungen, wobei immer von der gerade noch ertragenen Konzentration die neue Zucht angelegt wird. Einzelheiten dieses Verfahrens werden im speziellen Teil näher erörtert, da sie im allgemeinen ziemlich gleichförmig sind; die Unterschiede liegen lediglich in der Verwendung verschiedener Mikroorganismen und der verschiedenartigen keimschädigenden Mittel, an welche die Anpassung vorgenommen wird. Zu allgemeiner Erläuterung seien hier nur einige Versuche an Pneumokokken herausgegriffen, weil bei diesen Keimen die verschiedensten Festigungsmethoden mit Erfolg angewandt sind und weil, wie ich glaube, gerade bei diesen Keimen in höherem Maße als vielleicht bei anderen von einer echten Arzneifestigkeit gesprochen werden kann. Wie erwähnt, ist auch bei Pneumokokken die Festigung gegen das spezifische Heilmittel Äthylhydrocuprein (Optochin) *in vivo* gelungen. Die vorhergehenden Tabellen 12 und 13 zeigen, daß in 4 Mäusepassagen eine Festigung der Pneumokokken sowohl gegen die wäßrige Lösung des salzsauren Salzes wie gegen die ölige Lösung der Base gelungen ist. KÖHNE, der diese Versuche bestätigt hat, stellte gleichzeitig fest, daß die *in vivo* arzneifest gewordenen Pneumokokken auch *in vitro* erheblich unempfindlich waren. Die Empfindlichkeit ging von der Konzentration 1: 600 000 auf mehr als 1: 10 000 zurück. Als durch WRIGHT die Wirkung des Optochins auf Pneumokokken auch *in vitro* erkannt worden war, hatten TUGENDREICH und RUSSO auch eine Festigung *in vitro* derart durchgeführt, daß sie Pneumokokken 2 Stunden in wässriger Lösung von Optochin hielten, dann auf normale Nährböden überimpften. Mit den aus der stärksten Optochinkonzentration gewachsenen Pneumokokken wurden analoge Versuche angesetzt und so in einer relativ großen Zahl von Passagen eine Festigkeit gegen starke Optochinkonzentrationen erzielt. Der so gewonnene Stamm war auch im Tierversuch unempfindlich gegen Optochin. Den Verlauf der Festigung erläutert Tabelle 14.

Tabelle 15. Optochinfestigung des Pneumococcus 9.
(LEWY nach TUGENDREICH u. RUSSO.)

Optochin-Passage-Nr.	2stündige Optochin-passage bei Konzentration	Abtötende Optochin-konzentration im Reagensglasversuch	Virulenz
0	—	1 : 800 000	$\frac{1}{100}$ Milliard. † 2;
1	1 : 25 000	—	$\frac{1}{100}$ Millionen † 2
5	1 : 1 250	1 : 64 000	desgl.
7	1 : 1 000	1 : 32 000	—
10	1 : 750	1 : 64 000	—
12	1 : 500	1 : 16 000	—
13	1 : 250	1 : 4 000	$\frac{1}{100\ 000}$ † 4
16	1 : 400 ¹	1 : 32 000	
17	1 : 400	1 : 10 000	$\frac{1}{1}$ † 2; $\frac{1}{100}$ lebt
19	1 : 300	1 : 20 000	$\frac{1}{1}$ lebt

¹ Die aus Optochin 1: 400 gewonnenen Pneumokokken sind in 1,25%iger Lösung von Natrium taurocholicum löslich.

Tabelle 16. Optochinfestigung des Pneumococcus 26 in vitro. (Nach F. LEWY.)

Tierpassagen	Passage-Nr.	In Optochinkonzentration von	Abtötende Optochinkonzentration im Reagensglasversuch	Virulenz	Versuchsdauer Tage
0	0	—	1 : 800 000	$\frac{1}{1}$ Milliarde	0
0	1	1 : 3 200 000	1 : 200 000		0
I	2	1 : 400 000	> 1 : 100 000		6
II	3	1 : 100 000	1 : 20 000	$\frac{1}{1}$ Milliarde	13
IV	4	1 : 40 000	1 : 20 000	$\frac{1}{100}$ Milliard.	28
24 Tage Exsiccator.					
V/VI	4/5	1 : 40 000	1 : 40 000	$\frac{1}{1}$ Billion	48/49
VI	6	1 : 40 000	1 : 10 000	$\frac{1}{1}$ Billion	55
VII	7	1 : 20 000	1 : 40 000		62
IX	9	1 : 80 000	1 : 20 000	$\frac{1}{100}$ Milliard.	71
X	10	1 : 40 000	1 : 20 000		83
X/XI	20	1 : 50 000	1 : 10 000		83
18 Tage Exsiccator.					
XII	40	1 : 50 000	> 1 : 10 000	$\frac{1}{1}$ Milliarde	123
XVII	70	1 : 50 000	> 1 : 10 000		166

Zur Ergänzung der Tabelle muß noch hervorgehoben werden, daß von der 10. Optochinpassage an der Stamm in der Weise geteilt wurde, daß der eine (fester Stamm I) fortlaufend im Turnus Optochinserumbouillon (1 : 50 000)-Tierpassage, der andere (fester Stamm II): gewöhnliche Serumbouillon-Tierpassage fortgezüchtet wurde. Das Verhalten im Vergleich zum analog fortgezüchteten Ausgangsstamm zeigt die folgende Tabelle 16a.

Tabelle 16a. Übersicht über Normalstamm und feste Stämme. (83 Tage nach Abschluß der Festigung.)

Stamm	Optochinempfindlichkeit	Virulenz	Gallelöslich
Pneumococcus 26	1 : 1 280 000	$\frac{1}{1}$ Milliarde	+++
Fester Stamm I	1 : 10 000	$\frac{1}{1}$ Milliarde	+++
Fester Stamm II	> 1 : 10 000	$\frac{1}{1}$ Milliarde	+++

Später hat LEWY (siehe Tabelle 15) diesen Versuch wiederholt und hat die Optochineinwirkung nach Art des Desinfektionsversuches durch Prüfung der Empfindlichkeit im Entwicklungshemmungsversuch ergänzt sowie, was besonders wichtig ist, die Prüfung des gefestigten Stammes auf Mäusepathogenität vorgenommen. Aus der letzten Spalte der Tabelle ist zu ersehen, daß mit der 17. Optochinpassage ein schon in der 13. Passage angedeuteter Virulenzverlust eintritt, der nach der 19. Passage maximal ist. Der Stamm hatte damit ein wichtiges Merkmal des Pneumococcus, die Virulenz für Mäuse, verloren und war daher, wie später noch auszuführen ist, nicht als ein echt arzneifester Keim anzusehen. LEWY teilt noch einen weiteren Festigungsversuch in vitro mit, der nach dem Vorgang KÖHNES im Reagensglasversuche, aber nach Art eines Entwicklungshemmungsversuches, angestellt wurde. Zur Erhaltung der Virulenz des Stammes wurde zwischen je 2 Optochineinwirkungen eine Mäusepassage eingeschaltet, so daß, wie Tabelle 16 zeigt, ein Empfindlichkeitsverlust um mehr

als das 80fache eintrat, ohne daß die Mäusepathogenität und die Gallelöslichkeit des Stammes eine Einbuße erlitt. Die Festigkeit blieb auch nach Aussetzen der Optochineinwirkung und nach wiederholten Tierpassagen 83 Tage erhalten (Tabelle 16a). Daß man im Reagensglase noch schneller eine Optochinfestigkeit erhalten kann, zeigen Versuche von KÖHNE, JUNGEBLUT und neuerdings auch von ASH und SOLIS-COHEN. Die von diesen durchgeführte Festigung ist in Tabelle 17 dargestellt; sie gewinnt besonderes Interesse dadurch, als mit dieser

Tabelle 17. Optochinfestigung eines
Pneumococcus Typ I in vitro.
(Nach ASH u. SOLIS-COHEN).

Passage Nr.	Schwächste wirksame Konzentration	Weitergeimpft von
1	1 : 4 000 000	1 : 4 000 000
2	1 : 200 000	1 : 2 000 000
3	1 : 100 000	1 : 400 000
4	1 : 100 000	1 : 100 000
5	1 : 400 000	1 : 400 000
6	1 : 200 000	1 : 200 000
7	1 : 200 000	1 : 200 000

mehrfach nach Dauer und Stärke der Einwirkung variierten Methode eine Festigung gegen Chinin nicht gelungen ist. Bei den Versuchen von JUNGEBLUT wie von SOLIS-COHEN ist eine genaue Virulenzeinstellung nicht vorgenommen, weshalb der Charakter dieser Stämme als echt arzneifester nur mit Vorbehalt angenommen werden kann. Die Versuche von arzneifesten Pneumokokken ergeben für die Beurteilung der Arzneyfestigkeit von Bakterien als einen wichtigen Anhaltspunkt daß bei tierpathogenen Keimen die Erhaltung des Virulenzgrades als eines wichtigen biologischen Merkmals gefordert werden muß. Im speziellen Teil wird auf diese Verhältnisse, die besonders auch in den Versuch von JUNGEBLUT, KAWAI, ZIEGLER u. a. eine Rolle spielen, näher eingegangen. Dies hat sich besonders für die Beurteilung scheinbar arzneifester Streptokokken als wichtig erwiesen. Die Prüfung der Virulenz ist bereits ein notwendiges Verfahren zur

2. Analyse der Festigkeit.

Die verschiedenen Merkmale morphologischer, kultureller und funktioneller Art, welche die Bakterien darbieten, erfordern bei gelungenen Arzneyfestigungen von Keimen deren eingehende biologische Prüfung. Diese erstreckt sich im allgemeinen auf alle bekannten Eigenschaften der zu prüfenden Erreger, um zu entscheiden, welche Eigenschaften durch den Prozeß der Arzneyfestigkeit verlorengegangen, hinzugekommen oder verändert sind. Von diesen biologischen Merkmalen, die im Laufe einer Arzneyfestigkeit alteriert werden, ist, soweit es sich um pathogene Keime handelt, die Virulenz bzw. Giftigkeit von wesentlicher Bedeutung. Es sei hier nur auf einzelne Beispiele hingewiesen, da die Besonderheiten der einzelnen bekannten Kulturen noch im speziellen Teil beschrieben werden. Die chinifesten Typhus- und Paratyphusstämme, die HAENDEL und BAERTHLEIN beschrieben haben, hatten nicht nur ihre Virulenz, sondern auch ihre Giftigkeit verloren. Das Vorkommen des Virulenzverlustes bei Pneumokokken ist bereits erwähnt; auch bei Streptokokken, die gegen Acridinfarbstoffe, z. B. Rivanol oder Trypaflavin, in vitro gefestigt sind, ist neben anderen Veränderungen der Virulenzsturz die Regel (JUNGEBLUT, SCHNITZER). Von morphologischen Veränderungen, die bei arzneifesten Stämmen gefunden werden, ist wenig bekannt; gröbere Veränderungen der Gestalt fehlen zumeist, dagegen ist z. B. die Beweglichkeit in hohem Maße beeinträchtigt. MARKS erwähnt sie

bei seiner Arsenfestigung eines Paratyphusstammes (arsenige Säure), und auch die chinifesten Stämme von HAENDEL und BAERTHLEIN hatten ihre Beweglichkeit verloren, ohne daß der Geißelapparat verändert war. Ein reiches Material von morphologischen Veränderungen verschiedener Bakterien (Coli-Typhus-Paratyphus-Ruhrgruppe, *V. cholerae*, *Pyocyaneus*, Heu-, Milzbrandbacillus, Pestbacillen, Staphylokokken) teilt KAWAI mit. Am stärksten variierend wirken die Triphenylmethanfarbstoffe Brillantgrün, Methylviolett, Äthylviolett, Krystallviolett. Häufiger sind schon Veränderungen im kulturellen Verhalten; es kann eigentlich beinahe als Regel gelten, daß an Gifte gewöhnte Bakterien mehr oder minder ausgeprägte Veränderungen der Koloniebildung zeigen, nicht immer nur im Sinne eines schwächeren Wachstums, wie es im Anfang der Gewöhnung vorkommt, sondern gar nicht selten bei höheren Gewöhnungsgraden auch als üppigeres Wachstum. Die Gestaltung der einzelnen Kolonie, ihre Dichte, Oberfläche und Randzeichnung ist vielfach verändert. Noch stärker treten solche Veränderungen auf differenzierenden Nährböden hervor. Hier kann z. B. bei Verwendung der Blutagarplatte der Hämolyseverlust wichtig sein, wie er von mehreren Autoren bei Streptokokken, aber auch bei hämolytischen Vibrionen (MORGENROTH, YOKOTA) beschrieben ist. Nicht anders ist das Verhalten auf kohlehydrathaltigen Nährböden mit Indikatorzusatz zu bewerten, bei denen sich Verluste im Spaltungsvermögen gegenüber verschiedenen Zuckern auch im kulturellen Verhalten auswirkt. MARKS hat schon die Veränderung der Traubenzucker- und Milchzuckervergärung im Laufe der Arsenfestigung beschrieben. Bei SEIFFERT hat, ein überaus seltener Befund, ein Paratyphusstamm unter der Einwirkung von Malachitgrün die Fähigkeit der Rohrzuckerspaltung erworben. KAWAI erwähnt unter seinen zahlreichen gewöhnten Stämmen häufig das Vorkommen vom Rückgang des Zuckerspaltungs- und Gasbildungsvermögens, aber nie einen Erwerb für eine sonst nicht gespaltene Zuckerart. Bei den pathogenen Kokken ist auch das Wachstum in flüssigen Medien häufig modifiziert. Die optochinifesten Pneumokokken von KÖHNE zeigten streptokokkenartiges Wachstum in langen Ketten, das sich allerdings in giffreier Bouillon bald wieder zur Norm wandte. Bei Streptokokken sind solche Phänomene schwerer zu beurteilen, doch ist es fast die Regel, daß bei festen Stämmen, nicht immer in Abhängigkeit vom Hämolyseverlust das diffus trübe Wachstum kurzketziger Ausgangsstämme sich ändert, indem die langen, oft extrem langen Verbände zu Boden sinken und die überstehende Flüssigkeit klar bleibt. Beim Hämolyseverlust tritt dies gleichfalls wohl immer ein (SCHNITZER). Bei Staphylokokken ist die Gelatineverflüssigung meist vermindert, einmal (ABBOTT) stark gesteigert.

Mit diesen Veränderungen können auch Veränderungen des immunologischen Charakters einhergehen. Der Paratyphusstamm von MARKS zeigte mit steigender Arsenfestigkeit einen weitgehenden Schwund der Agglutinierbarkeit durch Immunsera. Dagegen agglutinierte ein mit dem festen Stamm gewonnenes Serum diesen und den Originalstamm in gleicher Höhe (1 : 12 800), während eine Kultur, die durch Züchtung auf normalem Medium ihre ursprüngliche Festigkeit verloren hatte, noch durch eine 9fach schwächere Konzentration des gleichen Serums geflockt wurde. Die serologische Änderung eines an Carbonsäure gewöhnten Colistammes von ALTMANN und RAUTH wird im speziellen Teil eingehend besprochen. Die Stämme von HAENDEL und BAERTHLEIN waren immunologisch nicht wesentlich verschieden von ihren Ausgangsstämmen. Ebenso

verhielten sich die festen Cholerastämme von SHIGA und die festen Typhus- und Colistämme von KAWAI. JUNGBLUT hat auch versucht, das physikalisch-chemische Verhalten gefestigter Stämme, z. B. sublimatfester Choleravibrionen, Shiga-Ruhr- und Typhusbacillen, optochinfester Pneumokokken, acridinfester Streptokokken, methylenblaufester Staphylokokken näher zu analysieren, indem er ihre Flockbarkeit durch die festigenden Agenzien, ferner die Säureagglutination und Metallsalzfällung im Vergleich zu den normalen Kulturen prüfte. Gesetzmäßigkeiten haben sich dabei nicht ergeben.

Diese kurzen, im folgenden noch von Fall zu Fall zu ergänzenden Bemerkungen zeigen wohl hinreichend, daß in viel höherem Maße als bei Protozoen

Tabelle 18. Verlauf der Festigung gegen Eucupin, Methylenblau, Trypaflavin, Pyoktanin.

Nr. der Passage	Stärkste, nicht mehr wirksame Konzentration von			
	Eucupin	Methylenblau	Trypaflavin	Pyoktanin
0	1 : 32 000	1 : 128 000	1 : 256 000	1 : 128 000
1	1 : 32 000	1 : 128 000	1 : 256 000	1 : 128 000
2	1 : 16 000	1 : 32 000	1 : 128 000	1 : 64 000
3	1 : 8 000	1 : 64 000	1 : 64 000	1 : 64 000
4	1 : 4 000	1 : 64 000	1 : 32 000	1 : 64 000
5	1 : 4 000	1 : 32 000	1 : 16 000	1 : 32 000
6	1 : 4 000	1 : 32 000	1 : 32 000	1 : 16 000
7	1 : 4 000	1 : 8 000	1 : 32 000	1 : 16 000
8	1 : 4 000	1 : 16 000	1 : 32 000	1 : 16 000
9	1 : 4 000	1 : 16 000	1 : 32 000	1 : 16 000
10	1 : 4 000	1 : 8 000	1 : 32 000	1 : 16 000
11	1 : 4 000	1 : 8 000	1 : 32 000	1 : 16 000
12	1 : 4 000	1 : 8 000	1 : 16 000	1 : 16 000
13	1 : 4 000	1 : 8 000	1 : 8 000	1 : 8 000
14	1 : 4 000	1 : 8 000	1 : 8 000	1 : 4 000
15	1 : 4 000	1 : 8 000	1 : 8 000	1 : 4 000
Quotient	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 32

bei Bakterien die Arzneifestigkeit, oder wie man wohl in diesem Falle richtiger sagt, Giftgewöhnung die gesamten Lebenserscheinungen der Mikroorganismen weitgehend beteiligt. Dies ist für die Beurteilung des Festigkeitsphänomens nicht bedeutungslos und weist auf die Möglichkeit hin, daß wir hier in vielen Fällen nicht dasselbe biologische Phänomen vor uns haben, wie bei den für derartige Versuche klassischen Trypanosomen. Es muß daher zur Beurteilung in besonders ausgiebiger Weise die eigentliche chemotherapeutische Analyse der Festigkeit herangezogen werden: die Prüfung der Spezifität.

Die Feststellung von MARKS, daß die Festigkeit seines Paratyphusstammes auch auf organische Arsenverbindungen (Arsenophenylglycin, Phenolarsenoxyd) sich erstreckte, und sogar auf Antimon übergreift, war aus der Analogie zu den Trypanosomenversuchen verständlich. In den später durchgeführten Versuchen von SHIGA, der Choleravibrionen an hohe Konzentrationen von Methylenblau, Neumethylenblau, Äthylviolett, Trypaflavin u. a. gewöhnte, suchte er die Spezifität dieser Festigungen dadurch zu beweisen, daß er zeigte, daß die Unempfindlichkeit gegen das in jedem einzelnen Falle angewandte

festigende Agens ganz wesentlich stärker war als gegenüber den anderen Agenzien, zum Teil sogar wirkten diese wie normal. Daß jedoch auch gefestigte Stämme gegenüber den nicht zur Festigung benutzten Farbstoffen 5—12fach geringere Empfindlichkeit aufwiesen, gibt immerhin zu denken. YOKOTA hat die SHIGA-schen Versuche mit annähernd der gleichen Technik wiederholt, und zwar hat er den *Vibrio Nasik* gegen Eucupin, Methylenblau, Trypaflavin und Pyoctanin gefestigt, soweit, daß, wie Tabelle 18 zeigt, 8—32mal stärkere Konzentrationen zur Entwicklungshemmung bzw. Abtötung (nach 24 Stunden) nötig waren. Wurden nun die einzelnen festen Stämme auf ihre Empfindlichkeit gegenüber allen 4 verschiedenen Farbstoffen geprüft, so zeigte sich (siehe Tabelle 19), daß eigentlich nur der gegen Pyoktanin gefestigte Stamm und in gewissem Maße auch der Trypaflavinstamm durch diese einfache Spezifitätsprüfung als spezifisch fest erschienen. Die Ausdehnung der Spezifitätsprüfung auf weitere, den festigenden Agenzien verwandte chemische Verbindungen brachte noch auffallendere

Tabelle 19. Prüfung der Spezifität der Unempfindlichkeit bei den „festen“ *Vibrio-Nasik*-Stämmen.

Substanz	Stärkste, nicht mehr wirksame Konzentration gegenüber dem				
	Normalstamm	Eucupinstamm	Methylenblau-stamm	Trypaflavin-stamm	Pyoktaninstamm
Eucupin	1 : 32 000	1 : 2 000	1 : 4 000	1 : 16 000	1 : 16 000
Methylenblau	1 : 128 000	1 : 16 000	1 : 16 000	1 : 32 000	1 : 256 000
Trypaflavin	1 : 256 000	1 : 64 000	1 : 32 000	1 : 8 000	1 : 256 000
Pyoktanin	1 : 128 000	1 : 8 000	1 : 32 000	1 : 64 000	1 : 4 000

Ergebnisse. So war der Pyoktaninstamm, der von Eucupin (Isoamylhydrocuprein) normal beeinflußt wurde, weitgehend resistent gegen Vuzin (Isooctylhydrocuprein). Ebenso war der Eucupinstamm, der gleichzeitig hochresistent gegen Pyoctanin war, fast normal empfindlich gegenüber dem verwandten Triphenylmethanfarbstoff Malachitgrün. YOKOTA bringt auch Beispiele von einem älteren, durch E. ROSENBERG (unveröffentlicht) gegen Eucupin gefestigten Stamm des gleichen *Vibrio Nasik*. Dieser hatte im Laufe der Festigung seine Hämolyse verloren und war nicht nur enorm unempfindlich gegen Eucupin selbst, sondern auch hochresistent gegen Methylenblau, Krystallviolett und Trypaflavin selbst zu einer Zeit (3 Jahre nach der Festigung), als er schon wieder, wenn auch in schwachem Ausmaße, die Fähigkeit der Hämolyse wiedergewonnen hatte. Auch in den Versuchen YOKOTAs selbst hatte übrigens eine Änderung des kulturellen Verhaltens beim Trypaflavin- und Pyoktaninstamm stattgefunden, aber ohne Änderung der Virulenz. Diese Beobachtungen über ein völlig unberechenbares Übergreifen der Festigkeit auf chemisch ganz andere Körperklassen und im Gegensatz dazu das Ausbleiben eines solchen auf verwandte Verbindungen, erscheinen für die Beurteilung des Charakters einer Arzneifestigung wichtig und zeigen an, in welcher Richtung man bei der Analyse einer Festigkeit vorgehen muß. Es ist hier nicht anders als bei den gefestigten Protozoen; man kann den Kreis der zur Prüfung heranzuziehenden Präparate gar nicht eng und gar nicht weit genug fassen und sollte vor allem daran denken, daß die Spezifitätsprüfung nur dann brauchbare Ergebnisse

liefern kann, wenn man dazu Verbindungen von ähnlichem Wirkungsmechanismus wählt. JUNGEBLUT hat z. B. die Spezifität seiner optochinifesten Pneumokokken gegen Chinin, Sublimat und Phenol geprüft. Der feste Stamm wurde von allen 3 Mitteln noch normal beeinflusst, was nicht weiter auffallend ist und über die Spezifität letzten Endes nichts aussagt. Ähnlich ist die Spezifität der Rivanol- bzw. trypaflavinfesten Streptokokken zu beurteilen, die gleichfalls von den beiden genannten Desinfektionsmitteln noch normal beeinflusst wurden. Viel beweisender ist z. B. für den Fall der Pneumokokken die Spezifitätsprüfung, wie sie LEWY bei seinem optochinifesten Pneumokokkenstamm gezeigt hat. Die Tabellen 20a und 20b, die der LEWYSCHEN Arbeit entnommen

Tabelle 20a. Chinin und homologe Reihe des Hydrocupreins.

Substanz	Normal-	Fester	Festig-
	stamm 26	Stamm 26 F	
Abtötende Konzentration			quotient
Optochin	1 : 1 600 000	1 : 20 000	$\frac{1}{80}$
Chinin	1 : 64 000	1 : 8 000	$\frac{1}{8}$
Hydrochinin	1 : 256 000	1 : 16 000	$\frac{1}{16}$
Isopropylhydrocuprein	1 : 32 000	1 : 32 000	$\frac{1}{1}$
Isobutylhydrocuprein	1 : 32 000	1 : 32 000	$\frac{1}{1}$
Eucupin	1 : 128 000	1 : 128 000	$\frac{1}{1}$
Vuzin	1 : 256 000	1 : 256 000	$\frac{1}{1}$

Tabelle 20b. Toxine und Stereoisomere des Optochins, Chinins und Hydrochinins.

Substanz	Normal-	Fester	Festig-
	stamm 26	Stamm 26 F	
Abtötende Konzentration			quotient
Optochin	1 : 1 600 000	1 : 20 000	$\frac{1}{80}$
Optochinotoxin	1 : 32 000	1 : 32 000	$\frac{1}{1}$
Chinotoxin	1 : 8 000	1 : 16 000	2 : 1
Hydrochinotoxin	1 : 8 000	1 : 16 000	2 : 1
Äthylapohydrochinidin	1 : 8 000	1 : 8 000	$\frac{1}{1}$
Chinidin	1 : 8 000	1 : 8 000	$\frac{1}{1}$
Hydrochinidin	1 : 8 000	1 : 8 000	$\frac{1}{1}$

sind, zeigen, in wie hohem Maße selbst innerhalb der Reihe der Chinaalkaloide die Festigkeit auf das Optochin beschränkt ist, eine Tatsache, die für die chemische, Auffassung der Optochinwirkung von Bedeutung ist. LEWY berichtet auch, daß die Optochinfestigkeit sich gegenüber hochwirksamen Acridinfarbstoffen nicht auswirkte. Auch SCHNITZER zeigte, daß bei rivanolfesten hämolytischen Streptokokken ein Übergreifen der Festigkeit nur gegenüber Trypaflavin stattfindet, während die Empfindlichkeit gegenüber dem Rivanol nahestehenden Verbindungen (auch z. B. der homologen Isoamylverbindung) und fernstehenden Verbindungen (z. B. Vuzin) normal sein kann. Diese Rivanolunempfindlichkeit, die stets mit einem erheblichen Virulenzsturz einhergeht, wird nicht als echte Arzneifestigkeit aufgefaßt. Im übrigen geht aus der Literatur hervor, daß eine Festigkeit gegen Trypaflavin bei Streptokokken (JUNGEBLUT) wie bei

Staphylokokken (LAQUEUR, SLUYTERS und WOLFF) auf Rivanol übergreift und umgekehrt. Interessante Festigungserscheinungen bei Colibacillen und Cholera-vibrien gegenüber Triphenylmethanfarbstoffen teilt KAWAI mit. Er zeigt z. B., daß eine Unempfindlichkeit von Coli gegen Krystallviolett auf Brillantgrün und Chrysoidin nicht aber auf Fuchsin, Auramin, Methylenblau und Phenol übergreift. Ähnlich verhält es sich bei Cholera. Analoge Versuche bei Typhusbacillen und Milzbrandbacillen gaben keine oder nur unbedeutende Ausschläge.

Nicht alle Untersuchungen über Gewöhnungserscheinungen enthalten ausreichende Spezifitätsprüfungen. Wo sie, wie in den ausgewählten Beispielen, vorliegen, läßt sich immer ein gewisser Grad von auch chemisch verständlicher Spezifität feststellen, aber fast nie vermißt man auch mehr oder weniger überraschende Unstimmigkeiten, die darauf hindeuten, daß bei den bakteriellen Krankheitserregern die Spezifitätsprüfung nicht von so entscheidender Bedeutung ist wie bei den Protisten, daß vielmehr der gesamte biologische Zustand der unempfindlich gewordenen Organismen in Betracht gezogen werden muß.

Unter solchen Umständen ist es auch nicht verwunderlich, daß die Giftgewöhnung der Bakterien, der chemisch ein ordnendes Prinzip nur selten zugrunde liegt, eine theoretische Durchdringung, wie sie z. B. die Chemoceptorentheorie bei den pathogenen Protozoen darstellt, nicht gefunden hat. Ich habe seit vielen Jahren die Ansicht vertreten, daß die Fülle von biologischen Variationen, die bei der Giftgewöhnung von Mikroorganismen zutage tritt, und oft so eindrucksvoll zutage tritt, daß die erhöhte Resistenz gegen die chemische Einwirkung nur als eine unbedeutende Teilerscheinung imponiert, dafür spricht, daß wir es in der Mehrzahl der Fälle überhaupt nicht mit echten Arzneifestigungen zu tun haben. Um klare, für die theoretische Weiterarbeit auf diesem Gebiet brauchbare Verhältnisse zu schaffen, ist das Arbeiten mit solchen giftresistent gemachten Bakterien nötig, bei denen diese Resistenz hochspezifisch und dabei das einzige veränderte Merkmal des betreffenden Mikroorganismus ist. Dieses Postulat aber wird zur Zeit eigentlich nur von den optochinesten Pneumokokken, zumindest von einigen dieser Stämme, und neuerdings von einem von mir gewonnenen goldfesten Streptococcus (unveröffentlicht) erfüllt.

3. Zustandekommen und Wesen der Arzneifestigkeit.

Arzneifeste Bakterienstämme im weiteren Sinne entstehen, wie aus dem Vorhergehenden zu ersehen ist, relativ leicht bei Einwirkung der festigenden Agenzien *in vitro*, sei es, daß man sie kurzfristig behandelt (TUGENDREICH und RUSSO, LEWY) oder, wie es hauptsächlich gehandhabt wurde, mit längerer, mindestens 24stündiger Einwirkung nach Art des Entwicklungshemmungsversuchs. Hauptsächlich dem Umstand, daß es nur sehr wenige Chemotherapeutica gibt, die bei experimentellen Allgemeininfektionen eine Heilwirkung haben, ist es zuzuschreiben, daß eine Festigung von Krankheitserregern *in vivo* bisher nur selten versucht und durchgeführt wurde (Pneumokokken-Optochin, Streptokokken-Gold). Den Grad der erreichten Festigkeit zu bezeichnen, ist schwer. Bei den im Tier gefestigten Protozoen beurteilt man den erzielten Festigkeitsgrad nach seiner Annäherung an die vom Wirtstier vertragene Gift-

menge im Verhältnis zur normalerweise wirksamen Dosis und bezeichnet als maximal fest solche Stämme, die auch von der Dosis tolerata oder gar toxica nicht mehr beeinflußt werden. Bei den in vitro gefestigten Bakterien pflegt man dann einen Festigkeitsgrad als maximal anzunehmen, wenn bei länger fortgesetzter Behandlung der Keime eine weitere Empfindlichkeitsabnahme nicht stattfindet. Die dabei erreichten Differenzen zwischen normaler und experimentell gesteigerter Resistenz können, je nach der Wirksamkeit des festigenden Mittels, groß oder klein sein. Es gibt Festigkeiten, die um das 4—8fache nur von der Norm abweichen und solche, die das 100fache betragen können. Es kommt hinzu, daß Abnahme der chemischen Empfindlichkeit auch normalerweise vorkommt und mit dem Alterungsprozeß zusammenhängt. Sie erreicht ohne weiteres das Ausmaß schwächerer Festigkeitsgrade, reicht aber kaum an die extremen Ausmaße der künstlichen Festigkeiten heran. Natürlich sind bei allen Versuchen solche Fehlerquellen durch geeignete Kontrollen auszuschließen; das Vorkommen dieser spontanen Empfindlichkeitsverluste überhaupt spricht aber schon dafür, daß Bakterien allen Festigungsversuchen leichter zugänglich sind als Protozoen. Das relativ schnelle Erreichen der maximalen Gewöhnung ist das offensichtliche Zeichen dieser Anpassungsbereitschaft. Auf einen bei der Beurteilung von Festigkeiten wichtigen Unterschied hat REICHENBACH aufmerksam gemacht, indem er darauf hinwies, daß Resistenz gegen Entwicklungshemmung mit Resistenz gegen Abtötung nicht identisch ist. Er will Entwicklungsfestigkeit und Abtötungsfestigkeit getrennt wissen und führt als Beispiel dafür an, daß gegen Malachitgrün entwicklungs feste Colibacillen noch unverändert abtötungsempfindlich sind. Eine Abtötungsfestigkeit gegen Malachitgrün hat er überhaupt nicht erzielt und leitet aus der Analyse dieser Erscheinungen die Regel ab, „erbliche Veränderungen an einem Bacterium treten nicht auf an der ruhenden Bakterienzelle, sondern nur dann, wenn das verändernde Agens während der Vermehrung auf das Bacterium wirkt“. Neuerdings hat KAPPUS die diesen Tatsachen zugrunde liegenden Versuche eingehend geschildert. Der entwicklungs feste Coli-stamm war gegen Malachitgrün 1000mal weniger empfindlich als der normale Stamm und wurde trotzdem im Abtötungsversuch, wenn man eine Vermehrung während des Desinfektionsprozesses verhinderte, normal beeinflußt.

Das biologische Prinzip, das bei der Giftgewöhnung der Bakterien seinen Ausdruck findet, dürfte nicht anders zu bewerten sein als bei den Protozoen. Es ist interessant, daß REICHENBACH, dessen wichtige Beobachtungen in dieser Richtung eben erwähnt wurden, zu dieser Frage schon viel früher (1913) einmal Stellung genommen hat. Er hat damals auf Grund der meist langen Dauer der erzielten Veränderung sie als eine Art Vererbung erworbener Eigenschaften aufgefaßt und mit dem besonderen Namen der Transformation bezeichnet. Nach dem damaligen Stande der Erfahrungen mußte er die Einkolonie-Kulturen für reine Linien einheitlicher Individuen halten und kam daher zu dem Schluß, daß eine Selektion gerade beim Zustandekommen der Entwicklungsfestigkeit keine wesentliche Rolle spielen könnte. Diese käme vielmehr dann in Frage, wenn im Abtötungsversuch Festigkeit erworben würde. Dies gelingt aber, wie schon erwähnt, nicht. Es ist nur in der Versuchsanordnung von TUGENDREICH und RUSSO beim Pneumococcus gelungen und hier erhebt KAPPUS den Einwand, daß vielleicht die bei der Abimpfung mitgeführte Optochinmenge nach-

träglich entwicklungshemmend und damit entwicklungsfestigend gewirkt hätte. Ich halte dies nicht für wahrscheinlich; zwar weiß ich nicht, wie von TUGENDREICH und RUSSO die Abimpfung vollzogen wurde, in dem von LEWY mitgeteilten, von RAMSIN durchgeführten Versuch (siehe Tabelle 15) wurde eine kleine Öse des Desinfektionsgemisches in 5 ccm Serumbouillon übertragen. Diese Menge dürfte zumindest in den ersten, für die Entstehung der Festigkeit entscheidenden Passagen nicht mehr entwicklungshemmend gewirkt haben.

Die wichtigere Frage nach der Bedeutung der Selektion muß aber heute dahin entschieden werden, daß die Einkoloniekultur nicht als eine reine Linie anzusehen ist, sondern sehr wohl Individuen verschiedenen biologischen Verhaltens und damit auch verschiedener chemischer Empfindlichkeit enthalten kann. Damit ist natürlich die Möglichkeit einer Selektion in dem Sinne gegeben, daß zwar nicht maximal resistente Individuen vorhanden sind und ausgelesen werden, wohl aber Individuen geringer Empfindlichkeit, die bei den einzelnen Schritten der Festigung den Ausgangspunkt für Populationen immer höherer Resistenz bilden, in denen schließlich die maximal gefestigten überwiegen. Diese Möglichkeit deutet übrigens auch KAPPUS unter Heranziehung der morphologischen Befunde JENSENS an. Es verbindet sich auch bei den Bakterien ein gewisses Maß von Selektion mit der aktiven Anpassungsfähigkeit der Zelle, die zu der meist recht zäh festgehaltenen Dauermodifikation des arzneifesten oder giftgewöhnten Stammes führt.

4. Dauer der Festigkeit.

Die einmal erworbene Arzneifestigkeit der Bakterien geht im allgemeinen bei Aufhören der festigenden Einwirkung und Weiterzucht auf giftfreien Medien in absehbarer Zeit nicht verloren. Die gegen Fluor gefestigte Hefe von EFFRONT hat zwar relativ schnell, schon nach 20 Passagen, ihre Resistenz wieder eingebüßt, bei Bakterien bleibt jedoch, soweit überhaupt derartige Versuche über längere Zeit fortgeführt wurden, die Resistenz erhalten. Tabelle 16a zeigt für den Pneumococcus noch unveränderte Optochinfestigkeit nach 83 Tagen, die von SCHNITZER gegen Rivanol gefestigten Streptokokken hatten auch nach einer Reihe von Passagen durch giftfreies Medium noch die volle Festigkeit. Der Stamm von *Vibrio Nasik*, den YOKOTA erwähnt und dessen Hämolyseverlust oben schon kurz besprochen wurde, war nach 3jähriger Fortzüchtung auf giftfreiem Medium noch maximal unempfindlich. Auch KAWAI betont die erhebliche Dauer der erzielten Gewöhnungen, während HAENDEL und BAERTHLEIN z. B. schon nach wenigen Bouillon- oder Agarpassagen ein Nachlassen der erhöhten Resistenz konstatierten. Allem Anschein nach ist beim Zustandekommen, wie bei der Erhaltung einer Festigkeit von Bakterien das festigende Agens nicht ohne Bedeutung und der Erfolg des Versuchs abhängig von der Stärke der Einwirkung. Dabei ergibt sich ein gewisser Gegensatz im Verhalten der Bakterien zu den Protozoen. Bekanntlich gelingt bei den letzteren eine tiefgreifende Modifikation der chemotherapeutischen Empfindlichkeit auch mit schwach, sogar fast gar nicht wirksamen Verbindungen. Bei den Bakterien gelingt mit nicht ausgesprochen bakteriziden Mitteln eine Festigung nur langsam — die Arsenfestigkeit des Paratyphusstammes von MARKS erstreckte sich über 3 Jahre — bzw. wie das eben erwähnte Beispiel der chinifesten Stämme zeigt, ist sie nicht nur schwer erreichbar ($1\frac{1}{2}$ —2 Jahre), sondern auch weniger

haltbar. Wahrscheinlich spielt auch die Spezifität, in diesem Falle die gegenseitige Affinität von Gift und Keim, eine entscheidende Rolle. Besonders interessant sind neuere Versuche über die Gewöhnung von verschiedenen Keimen an Metallsalze, die ZIEGLER und DÖRLE beschrieben haben in bezug auf die Reversibilität. Ihre an CuCl_2 oder Kupfersulfat oder Kupferglykokollösung gewöhnten Stämme von Coli, Staphylokokken, Pneumokokken und Typhusbacillen verloren durch Auswaschen in Kochsalzlösung schon einen gewissen Grad ihrer Gewöhnung. Eingehendere Versuche mit Coli- und Staphylokokkenstämmen, die an Wismutnatriumjodid, Wismutkaliumjodid, Antimonarseniat, Aurum-Kaliumchloratum und Kupfersalze gewöhnt waren, zeigten, daß die Auswaschung der Stämme mit Kochsalzlösung bzw. Natriumthiosulfatlösung zu einem erheblichen Verlust der erzielten Festigkeit führte, die bei der Waschung mit Kochsalzlösung vielfach maximal war. Die Untersucher glauben, daß es sich um adsorptive Oberflächenreaktionen handelt, daß z. B. „schützende Reaktionsprodukte durch die Auswaschung beseitigt werden“. Diese wichtigen Befunde müssen noch näher nachgeprüft werden, besonders zur Entscheidung der Frage, ob diese Verhältnisse nur bei Metallverbindungen oder auch bei Farbstoffen und nicht metallischen Chemotherapeutica vorliegen.

B. Spezieller Teil.

I. Übersicht über arzneifeste Trypanosomenstämme.

1. Gegen Triphenylmethanfarbstoffe gefestigte Trypanosomen.

a) Über den ersten überhaupt im Laboratorium gewonnenen arzneifesten Stamm, den von ROEHL gewonnenen parafuchsinfesten Naganastamm, ist leider wenig bekannt. Wir wissen nur soviel, daß FRANKE und ROEHL die beginnende Festigkeit erkannt hatten, daß ROEHL den Stamm langsam im Verlauf von 3 Jahren maximal gegen Parafuchsin gefestigt hat. Er war nach 36 Normalpassagen noch arzneifest. EHRLICH hat dann wiederholt in verschiedenen seiner zusammenfassenden Vorträge über dieses Gebiet mitgeteilt, daß dieser Stamm gegen mehrere trypanozide Triphenylmethanfarbstoffe, er nennt Malachitgrün, Methylviolett, Nachtblau, gleichfalls unempfindlich ist. ROEHL selbst teilt mit, daß das stärker wirksame Tryparosan den Stamm noch beeinflusste, und berichtet gleichzeitig, allerdings ohne nähere Angaben, daß durch mehrfache Behandlung mit Tryparosan der Stamm dann auch noch gegen dieses Mittel unempfindlich wurde. NEVEN hat mit diesem Stamm Reagensglasversuche angestellt, und, wie in anderen Beispielen, auch hier beobachtet, daß zwar die Beeinflussung der Beweglichkeit der parafuchsinfesten Trypanosomen normal ist, daß aber die nachträgliche Verimpfung auf Mäuse ohne weiteres die bestehende Festigkeit erkennen läßt. EHRLICH erwähnt noch einen 2. von BROWNING gewonnenen parafuchsinfesten Stamm, der nach $4\frac{1}{2}$ Monaten (40 Passagen) nicht mehr fest war.

b) Der 3. in der Literatur bekannte parafuchsinfeste Trypanosomenstamm ist von LEWY und GUREWITSCH gewonnen und der Gang der Festigung im vorhergehenden (vgl. S. 234) beschrieben. Der Stamm war maximal fest gegen Parafuchsin und Trypanosan, wurde dagegen durch die offensichtlich einen anderen Wirkungsmechanismus zeigenden Triphenylmethanfarbstoffe, Brillant-

grün und Pyoktanin ebensogut, zum Teil sogar etwas besser beeinflußt als der Normalstamm. Ein weiterer Unterschied gegenüber dem ROEHLschen Stamm besteht darin, daß der Stamm *in vitro* selbst in Kombination mit dem Mäuseversuch normal empfindlich war. Die Spezifitätsprüfung gegenüber Trypaflavin, Salvarsan, Brechweinstein und Germanin ergab normale Empfindlichkeit, SCHNITZER und ROSENBERG erwähnen später, daß der Stamm sogar gegenüber Salvarsan etwas überempfindlich war. Nach SCHNITZER und SILBERSTEIN kann der Stamm im Rezidiv seine Festigkeit verlieren. Auch die immunologischen Versuche, die später SCHILLING mitgeteilt hat, sind mit diesem Stamm durchgeführt und die hierbei erhobenen Befunde, daß der Stamm in antigener Hinsicht mit dem Ausgangsstamm noch identisch ist, verstehen sich von selbst, da auf die Erhaltung des Charakters des Ausgangsstamms durch Vermeidung von Rezidiven bei der Festigung besonderer Wert gelegt war. Mit einem nach anderer Methode gefestigten Stamm hätte SCHILLING wohl wesentlich andere Ergebnisse erhalten. Dieser Stamm ist auch bei den Versuchen über das Interferenzphänomen (siehe später) benutzt worden und diente in den Versuchen von SCHNITZER und SILBERSTEIN als „markierter Stamm“. Er hatte nämlich, wie dies bei parafuchsinfesten Stämmen die Regel ist, den Blepharoplasten verloren, und zwar zeigte sich dieses Phänomen noch jahrelang nach Aufhören der Parafuchsinbehandlung bei 99—100% der Individuen.

Über den parafuchsinfesten Stamm von BROWNING und GULBRANSEN, an dem diese Forscher das Interferenzphänomen entdeckten, liegen keine ins einzelne gehenden Angaben vor.

c) Für Studien über das Interferenzphänomen hat HASSKÓ einen Stamm von Nagana PROWAZEK und einen Stamm von *Trypanosoma equiperdum* in der Ratte gegen Parafuchsin gefestigt. Die Festigung erfolgte durch monatelang an ein und demselben Tier fortgesetzte Behandlung mit 0,5 bzw. 2 mg pro 100 g Ratte intraperitoneal und führte bei dem Naganastamm nach 9, bei *Trypanosoma equiperdum* nach 6 Wochen zur Festigkeit. Außer Interferenzversuchen, die später besprochen werden sollen, hat HASSKÓ vergleichende Versuche über die Bindung des Parafuchsin an normale und feste Trypanosomen mit diesen Stämmen durchgeführt. Während normale Parasiten nach einer Parafuchsinbehandlung des Wirtstieres nach Alkoholextraktion eine rote Farbe zeigten, waren parafuchsinfeste Erreger unter gleichen Versuchsbedingungen farblos.

Zusammenfassung: Die beiden näher bekannten parafuchsinfesten Trypanosomenstämme zeigen bei gewissen Verschiedenheiten als gemeinsame Merkmale morphologisch den Blepharoplastenschwund, funktionell die Tatsache, daß die Festigkeit ziemlich eng beschränkt nur gegen das festigende Agens gerichtet ist. Die Unterschiede liegen darin, daß der ROEHLsche Stamm gegen andere Triphenylmethanfarbstoffe, aber nicht das stärker wirksame Tryparosan, fest war, umgekehrt war der von mir und meinen Mitarbeitern gefestigte Stamm von vornherein auch fest gegen Tryparosan, während die langsame trypanozide Wirkung methylierter und äthylierter Derivate auch beim festen Stamm noch zum Ausdruck kam. Der letztgenannte Festigungsprozeß ist zudem wesentlich schneller, innerhalb weniger Monate erfolgt als der 1. (3 Jahre).

2. Gegen Azofarbstoffe sowie gegen Germanin gefestigte Trypanosomen.

a) *Trypanblaufester Stamm von BROWNING*: Dieser 1. gegen Azofarbstoffe feste Stamm wurde nach BROWNINGs Angaben leicht erhalten. BROWNING begann mit einer subcutanen Injektion einer Lösung 1 : 600 und erreichte, daß nach 10 Passagen, die sich über nur 4 Wochen erstreckten, die Dosis 1 : 200 nicht mehr wirkte, auch dann nicht, wenn gleich nach der Infektion die Behandlung einsetzte. Die Festigkeit blieb nach 80 Passagen (über 6 Monate) voll erhalten und nahm auch nach 5 Kaninchenpassagen (5 Monate) nicht ab. Die Festigkeit war spezifisch, d. h. griff nicht über auf Arsenikalien und Triphenylmethanfarbstoffe, wohl aber auf Trypanrot und Trypanviolett.

b) *Trypanrotfester Stamm von BROWNING*: Da der Originalnaganastamm, der zu den Versuchen benutzt wurde, nur schwach empfindlich gegen Trypanrot war, gelang, wie BROWNING kurz erwähnt, eine Festigung gegen diese Verbindung binnen 3 Wochen. Der Stamm war gleichzeitig fest gegen Trypanblau.

c) *Fester Gambiensestamm von MESNIL und BRIMONT*: Diese nur kurz abgehandelten Festigungen wurden an Ratten durchgeführt gegen den "PH" bezeichneten Farbstoff aus p-Diaminodiphenylharnstoff + H-Säure. Eine Ratte war mit 30 mg pro 100 g behandelt worden, zeigte zahlreiche Rezidive, deren 4. schon nicht mehr auf die Behandlung reagierte. Der Stamm wurde auf neue Ratten übertragen, in diesen noch zweimal erfolglos behandelt und nun ohne weitere Behandlung fortgeführt. Nach 6 Monaten war der Stamm noch unempfindlich gegen 50 mg des Farbstoffs, bei der folgenden (6.) Passage war die Festigkeit erloschen. Der Stamm hatte dauernd seine Empfindlichkeit für Atoxyl bewahrt.

d) *Trypanblaufester Stamm von MORGENROTH und FREUND*. Der Stamm, Nagana PROWAZEK, ließ sich, wie in den Versuchen von BROWNING, verhältnismäßig schnell festigen. Den Verlauf des Versuches zeigt die (bisher unveröffentlichte) Tabelle 21. Der Stamm war nach 3—4 Passagen schon recht unempfindlich, nach 8 Passagen fest gegen die Dosis bene tolerata. Der Stamm behielt seine Festigkeit

Tabelle 21. Festigung von *Trypanosoma brucei* (Nagana PROWAZEK, Berlin) gegen Trypanblau.

Passage Nr.	Dosis pro 20 g mg	Überimpft nach Stunden	Erfolg der Behandlung
1	5	24	langsame Abheilung
2	5	6 × 24	Rezidiv am 6. Tag
3	8	6	—
4	8	4	—
5	8	24	Rezidiv am 8. Tag
6	8	6	—
7	4	?	ungeheilt
8	8	24	ungeheilt
9	8	24	ungeheilt

ungefähr 3 Jahre bei. Die Spezifitätsprüfung ergab, daß der Stamm gleichzeitig fest war gegen Trypanrot und Germanin, während er von anderen trypanoziden Agenzien (Arsenikalien, Antimonverbindungen) normal beeinflusst wurde.

e) *Trypanblaufester Stamm von LEUPOLD*. Über die Entstehung dieses Stammes liegen nur spärliche Angaben vor: Ausgangsstamm war der normale Naganastamm Ferox; er wurde von der Dosis 2 mg bis zur gerade noch ertragenen Dosis von 3 mg (das von MORGENROTH und FREUND benutzte Trypanblau war viel besser verträglich) in 10—12 Passagen gefestigt und war maximal fest auch

gegen die Dosis tolerata von Germanin (6,6 mg). Um wahrscheinlich den gleichen Stamm handelt es sich in den Versuchen von LEUPOLD, in denen sie mitteilt, daß ein trypanblaufester Stamm unter wiederholter Einwirkung von Trypaflavin keinen Schwund des Blepharoplasten zeigt und sich hierin verhält wie arsenfeste Stämme.

Die beiden letztgenannten in neuerer Zeit gegen Trypanblau gefestigten Stämme dienten hauptsächlich der Erkenntnis des Wirkungsmechanismus von Germanin, und sind sowohl von MORGENROTH und FREUND wie von KOLLE und LEUPOLD in engem Zusammenhang mit Festigungen gegen Germanin gewonnen worden. Bekanntlich war anfänglich die Ansicht vertreten worden, daß eine Festigkeit gegen Germanin nicht zu erzielen ist. MEYER und ZEISS hatten bei diesbezüglichen Versuchen an *Mal de Caderas*-Trypanosomen nur bei einem Tier geringe Andeutungen von Festigkeit gefunden. Klinische Versuche, besonders bei trypanosomenkranken Tieren, hatten jedoch gezeigt, daß Gewöhnungen an das Präparat gleichwohl vorkommen und auch experimentell ist die Frage der Germaninfestigkeit bald entschieden worden.

f) *Germaninfester Stamm von MORGENROTH und FREUND.* Die beiden von diesen Untersuchern gefestigten Stämme von Nagana PROWAZEK sind in ihrem Festigungsverlauf bereits im allgemeinen Teil in Tabelle 2 und 3 geschildert. Die Dauer der Festigkeit ist nur bei dem 2. Stamm (Tabelle 3) näher anzugeben, da der 1. Stamm noch im Laufe des Jahres 1923 infolge einer interkurrenten Erkrankung der Stammtiere einging. Der 2. Stamm wurde noch 2 Jahre mit unveränderter Festigkeit weitergezüchtet und dann seine Weiterführung eingestellt. Seine Festigkeit gegen Germanin griff nur auf Trypanblau und Trypanrot über, während Arsenikalien, Antimon- und Acridinverbindungen normal wirksam waren.

g) *Germaninfeste Stämme von LEUPOLD.* LEUPOLD beschreibt 4 von ihr gegen Germanin gefestigte Stämme, und zwar hat sie den normalen Stamm Nagana PROWAZEK, sowie eine brechweinsteinfeste, eine arsenfeste und eine pyroninfeste Modifikation des Stammes gefestigt. Auf die interessanten Beobachtungen bei den letzteren wird später noch (vgl. Abschnitt Doppelfestigungen, S. 284) eingegangen. Hier sei nur erwähnt, daß bei ihnen die Festigung viel schneller fortschritt als bei dem normalen Stamm und nach der 50. Passage bereits eine weitgehende Festigkeit bestand, die beim Normalstamm erst in der 100. Passage erreicht wurde. Die Festigkeit war maximal, griff aber mehr oder weniger stark auch auf andere dem Germanin chemisch fernstehende Verbindungen über, z. B. auf Arsazetin und Trypaflavin, die nur noch in doppelt starker Dosis wirkten, während Neosalvarsan und Brechweinstein normal wirksam waren. Auf Trypaflavinbehandlung reagierte der Stamm, wie später gezeigt wurde, normal mit Blepharoplastenschwund.

h) *Germaninfester Stamm von COLLIER.* COLLIER hat den Naganastamm „Schilling“ gegen Germanin gefestigt und zwar im Gegensatz zu den Festigungen von LEUPOLD, die vom Rezidiv aus vorgenommen waren, derart, daß immer von der Maus mit der stärksten gerade noch unwirksamen Dosis der Stamm weitergeführt wurde, wobei zwischen den Passagen mit Behandlung auch Passagen ohne Behandlung eingeschaltet wurden. Dieses Verfahren, das mehr dem von MORGENROTH und FREUND benutzten ähnelt, führte nach 80 Tagen, d. h. nach 28 Passagen, von denen nur bei 15 Passagen behandelt wurde, zu einer Festigkeit

gegen die Konzentration von 1:700. Daß der so gewonnene Stamm gleichzeitig eine hohe Festigkeit gegen Neosalvarsan, Trypaflavin, und Arsacetin besaß, und auch bei Arsenophenylglycin und Brechweinstein eine gewisse Resistenz angedeutet war, ist darauf zurückzuführen, daß zu den Versuchen mit Salvarsanpräparaten vorbehandelte Mäuse benutzt wurden. Diese Unempfindlichkeit hat nichts mit der Germaninfestigkeit als solcher zu tun, die sich nur auf das Trypanblau erstreckte.

Zusammenfassung: Festigkeit von Trypanosomen gegen Azofarbstoffe und Germanin läßt sich leicht und mit verschiedenen Festigungsmethoden erzielen. Die Festigung gegen das schwächer wirksame Mittel, z. B. Trypanblau, gelingt wesentlich schneller als gegen das hochwirksame Germanin. Trypanblaufestigkeit greift auf andere Azofarbstoffe und regelmäßig auch auf das Germanin über, ebenso die Germaninfestigkeit auf die Azofarbstoffe, während bezüglich des Übergreifens auf andere Chemotherapeutica z. B. Arsenikalien, die bekannten Stämme sich verschieden verhalten.

3. Gegen Arsenikalien (direkt oder indirekt) gefestigte Trypanosomen (einschließlich der Fertigungen gegen Brechweinstein und orthochinoide Verbindungen).

Wie im allgemeinen Teil schon ausgeführt, kann man die gegen Arsenikalien gefestigten Trypanosomen nicht generell als arsenfest zusammenfassen, da einerseits Festigkeit gegen bestimmte Gruppen von Arsenverbindungen gegenüber anderen Arsenpräparaten nicht vorhanden zu sein braucht, andererseits weitgehende Festigkeit gegen viele Arsenikalien auch durch Behandlung mit den nicht arsenhaltigen Verbindungen z. B. den orthochinoiden Farbstoffen erreichen, ja sogar sehr leicht erreichen kann. Es sollen daher für die Kennzeichnung der einzelnen Stämme nach Möglichkeit die festigenden Agentien benutzt werden, eine Forderung, die schon früher erhoben, neuerdings auch von YORKE und seinen Mitarbeitern vertreten wird.

a) Gegen Arsinsäuren gefestigte Stämme. 1. *Atoxyl- bzw. arsacetinfeste Stämme von BROWNING*: Die Entstehung der beiden Stämme ist bereits im allgemeinen Teil (S. 231) geschildert. Die Stämme waren in ihrer Festigkeit spezifisch, d. h. gegen die damals bekannten chemotherapeutischen Agentien wie Triphenylmethanfarbstoffe und Azofarbstoffe normal empfindlich. Wahrscheinlich sind es derartige Stämme, die EHRlich als Arsenstamm I bezeichnet und die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie noch durch Arsenophenylglycin beeinflußt werden. Über die Dauer der Festigkeit erwähnt EHRlich, daß ein Atoxylstamm nach 103 Passagen noch unverändert fest war, während der 1. (derjenige von BROWNING?) nach 67 Passagen durch normale Mäuse noch fest, nach 87 wieder empfindlich war. 2 Jahre später bezeichnet EHRlich als Arsenstamm I mit Arsacetin gefestigte Stämme, von denen NEVEN einen auf seine Empfindlichkeit im Reagensglas untersucht hat. Der Stamm zeigte gegen p-Oxyphenylarsinoxid deutliche Festigkeit auch in vitro. Aus dem Arsenstamm I wurde später der Arsenstamm II gewonnen (siehe b). Ferner erwähnt ROEHL einen atoxylfesten Stamm, der auch maximal fest gegen Arsacetin ist und an dem er die Erhaltung der Festigkeit auch für andere Tiere (Ratte) nachgewiesen hat. Dieser Stamm war noch nach 382 Passagen in normalen Mäusen arzneifest.

2. *Atoxylfester Stamm von MESNIL und BRIMONT.* Es handelt sich bei diesem Stamm um einen Surrastamm, der nicht in der Maus, sondern in einem experimentell mit Surra infizierten Pferd gefestigt war. Das Pferd wurde wiederholt mit Atoxyl behandelt, blieb aber schließlich nach mehreren Rezidiven nach einer Gesamtgabe von 34 g Atoxyl überhaupt unempfindlich gegen die Behandlung. Zu diesem Zeitpunkt (später zeigte das Pferd wieder eine gewisse Empfindlichkeit gegen Atoxyl) wurden die Trypanosomen auf Mäuse übertragen, noch 3 Passagen hindurch mit Atoxyl behandelt und waren hier atoxylunempfindlich. Mit einer Ausnahme ist der Stamm dann durch 90 Passagen fest geblieben. Eine von dieser Serie abgezweigte weitere Serie, die längere Zeit fortgeführt wurde, hat gelegentlich gewisse geringe Empfindlichkeit gegen Atoxyl gezeigt, war aber schließlich auch nach 140 Passagen noch fest. Ähnlich wie dem Atoxyl gegenüber verhielt sich der Stamm gegen die entsprechende Acetylverbindung (= Arsacetin), während ein methyliertes Produkt der letztgenannten Verbindung noch eine schwache Wirkung zeigte. Gegen arsenige Säure war der Stamm noch empfindlich, ebenso gegen Brechweinstein und Benzidinazofarbstoffe. Auf die Unterschiede in der Festigkeit bei Ratten, die an diesen Stämmen gezeigt wurde, ist bereits hingewiesen, ebenso auf das Verhalten in Hund und Meerschweinchen (S. 244 und 252).

3. *Atoxylfester Stamm von BREINL und NIERENSTEIN.* Die Festigung dieses Stammes erfolgte im Esel und führte nach $3\frac{1}{2}$ Monaten zu einem festen Stamm. Der Esel wurde 2mal wöchentlich mit je 1 g Atoxyl behandelt. Der Stamm war bei Übertragung auf Ratten nicht fest, behielt aber seine Festigkeit für den Esel bei auch nach 14 Passagen durch Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten.

4. *Atoxylfester Stamm von MOORE, NIERENSTEIN und TODD.* Nachdem die Autoren an einem EHRlich'schen Stamm, der in der Maus gefestigt war, gefunden hatten, daß er in der Ratte nicht fest war, haben sie auch selber einen Stamm von *Tryp. brucei* in Ratten gegen Atoxyl gefestigt, der in 3 Ratten fest war, aber in Mäusen (2 Tiere) und einem Hund nicht.

5. *PLIMMER und BATEMANS atoxylfester Stamm.* Das Bemerkenswerte an diesem gegen Atoxyl gefestigten Stamm ist seine etwas erhöhte Resistenz gegenüber Brechweinstein.

6. *Arsacetinfester Stamm von MORGENROTH und HALBERSTAEDTER.* Der Verlauf der Festigung dieses Stammes von Nagana PROWAZEK ist auf Tabelle 1 wiedergegeben. Der Stamm bot die Besonderheit, daß er gegen Salvarsan noch in der Dosis von 2,5 mg fest war, ebenso selbst durch toxische Dosen von Brechweinstein (2,5 mg) nicht mehr beeinflußt wurde, aber noch eine deutliche Empfindlichkeit gegenüber Arsenophenylglycin besaß. Daß die Brechweinsteinfestigkeit nur flüchtig war, ist bereits im allgemeinen Teil (vgl. S. 248) beschrieben, ebenso wie die Tatsache, daß nach neuerlicher Brechweinsteinwirkung im Rezidiv wieder brechweinsteinfeste Trypanosomen auftraten. Über die Dauer der Festigkeit sind keine Angaben vorhanden. MORGENROTH und ROSENTHAL haben den Stamm gegen Hydrochinin gefestigt. Später hat HALBERSTAEDTER noch einige Versuche mit einem spontan arsenfesten Stamm von Mal de Caderas beschrieben, auf den hier nicht eingegangen werden soll, da die spontane Arsenresistenz von Trypanosomen, wie sie uns auch bei *Tryp. congolense* oder *Tryp. vivax* begegnet, wohl nicht mit der spezifischen Arzneifestigkeit identisch ist.

7. *Arsacetinfester Stamm von MORGENROTH.* Diese Festigkeit wurde an demselben Stamm durchgeführt, den auch MORGENROTH und HALBERSTAEDTER benutzt hatten. Die nach 9 Passagen erreichte Festigkeit gegen Arsacetin erstreckte sich auch auf Salvarsan, mit dem noch einige Behandlungen vorgenommen wurden (Tabelle 22). Der Stamm war maximal fest gegen Trypflavin, nicht fest gegen einen neuen Acridinfarbstoff aus der Rivanolreihe, und noch empfindlich gegen Brechweinstein. Dieser Stamm liegt den von MORGENROTH kurz mitgeteilten Versuchen zugrunde, auch die Versuche von RAMSIN und SCHNITZER sind mit diesem Stamm durchgeführt. Bei diesen Versuchen zeigte sich, daß der Stamm unempfindlich gegen Stibenyl, aber normal empfindlich für Brechweinstein war. Zur Zeit dieser Versuche war der Stamm bereits unverändert 3 Jahre lang fest geblieben; wir ließen ihn später eingehen.

Tabelle 22. Festigung von Nagana PROWAZEK (Berlin) gegen Arsacetin und Salvarsan.

Maus 1. Normalstamm infiziert; $1 \times 0,2 \frac{1}{100}$ Arsacetin unwirksam. Bei +++ weiterverimpft auf Maus 2. — *Maus 2.* Infiziert von Maus 1. $1 \times 0,3 \frac{1}{100}$ Arsacetin unwirksam, bei +++ weiter auf Maus 3. Nach zweimaliger Behandlung Maus 2 geheilt. — *Maus 3.* Infiziert von Maus 2. $0,15 \frac{1}{100}$ und $0,1 \frac{1}{100}$ Arsacetin unwirksam, bei +++ weiter auf Maus 4. Nochmalige Behandlung von 3 mit $0,2 \frac{1}{100}$ führt zur Heilung. — *Maus 4.* Infiziert von Maus 3. $0,3 \frac{1}{100}$ und $0,5 \frac{1}{100}$ Arsacetin unwirksam; Maus †. Vorher weiter auf Maus 5. — *Maus 5.* Infiziert von Maus 4. $0,4 \frac{1}{100}$ Arsacetin unwirksam; $0,4 \frac{1}{50}$ unwirksam, bei ++ auf Maus 6 (nach 1. Behandlung). Maus 5 mit $0,8 \frac{1}{50}$ abgeheilt. — *Maus 6.* Infiziert von Maus 5. $0,4 \frac{1}{50}$ Arsacetin unwirksam, $0,8 \frac{1}{50}$ unwirksam. Vorher noch auf Maus 7. — *Maus 7.* Infiziert von Maus 6. $0,3 \frac{1}{50}$ und $0,6 \frac{1}{50}$ Arsacetin unwirksam. Maus †. Vorher weiter auf Maus 8. — *Maus 8.* Infiziert von Maus 7. $0,5 \frac{1}{25}$ Arsacetin unwirksam, abgeheilt durch $1,0 \frac{1}{25}$. Vorher weiter auf Maus 9. — *Maus 9.* Infiziert von Maus 8. $0,8 \frac{1}{25}$ und $1,0 \frac{1}{15}$ Arsacetin unwirksam. Maus †. Vorher auf Maus 10 als arsacetinfester Stamm, der noch gegen Salvarsan gefestigt wird. — *Maus 10.* Infiziert von Maus 9. $1,0 \frac{1}{500}$ Salvarsan unwirksam. Maus †. Nach Behandlung auf Maus 11. — *Maus 11.* Infiziert von Maus 10. $1,0 \frac{1}{150}$ Salvarsan unwirksam. Nach Behandlung bei +++ auf Maus 12. — *Maus 12.* Infiziert von Maus 11. $1,0 \frac{1}{150}$ Salvarsan unwirksam. Stamm fest.

8. *Atoxylfester Stamm von DUKE.* Es handelt sich, wie früher (vgl. S. 250) mitgeteilt, um eine nicht maximale, aber deutlich nachweisbare Festigkeit gegen Atoxyl im Affen; die Versuche dienten der Entscheidung der Frage nach der Stabilität der Festigkeit bei Glossinenpassage. Die Affen waren durch Glossinenstich experimentell infiziert mit einem von einer Antilope isolierten Stamm und wurden mit ganz kleinen Dosen von Atoxyl, angefangen mit 1 mg, steigend bis zu 50—60 mg pro Kilogramm Körpergewicht bei subcutaner Injektion behandelt. Daß die Fliegenpassage den erzielten Festigkeitsgrad nicht aufhob, ist bereits erwähnt.

9. *Atoxylfeste und tryparsamidfeste Stämme von Tryp. rhodesiense von YORKE, MURGATROYD und HAWKING.* Über den Verlauf der Festigungen sind erst in der letzten vor kurzem erschienenen Mitteilung Angaben gemacht. Der gegen Atoxyl gefestigte Stamm wurde in 31, durch zahlreiche Passagen ohne Atoxylbehandlung unterbrochene Atoxylpassagen gefestigt, und zwar anfänglich derart, daß mit subtherapeutischen Dosen anfangend (2,5 mg) nach 2 Rezidiven, davon das letzte nach 10 mg, weitergeimpft wurde. An sich war der Stamm gegen 10 mg Atoxyl bereits nach 5 Wochen, d. h. 6 Passagen, fest und wurde nur zur

Erzielung einer maximalen konsolidierten Festigkeit weiterbehandelt. Im Verlaufe dieser Behandlung war nur bei der 11. und 19. Atoxylpassage (88. bzw. 111. der Gesamtpassagen) eine flüchtige Atoxylwirkung vorhanden, sonst war der Stamm fest, und zwar, wie im allgemeinen Teil bereits ausgeführt ist, auch in der Ratte. Der Stamm besitzt besonderes Interesse dadurch, daß eine sehr eingehende Spezifitätsprüfung in vivo und in vitro vorgenommen wurde, deren Ergebnisse die beiden folgenden Tabellen 23/24 zeigen, die auszugsweise und mit

Tabelle 23. Verhalten verschiedener Chemotherapeutica gegenüber den normalen bzw. gefestigten (Atoxyl-, Trypaflavin-) Stämmen von *Trypanosoma rhodesiense*. (Nach WARRINGTON YORKE u. Mitarbeitern.)

Gruppe	Präparat	Dosis curativa in mg/20 g Maus	
		normaler Stamm	fester Stamm
Arsinsäuren (As ^V .)	Atoxyl	6	10 mg unwirksam
	Arsacetin	5	40 mg „
	4-Oxyphenylarsinsaures Na	5	10 mg „
	Tryparsamid	20	100 mg „
	Stovarsol-Na	30 (Rezidiv)	50 mg „
	4-Glycinphenylarsinsaures Na	60 (Rezidiv)	60 (Rezidiv)
Arsinoxyde und substituierte Arsinoxyde (As ^{III})	AsO ₂ Na	0,15 unwirksam	0,15 unwirksam
	Red. Atoxyl-Thioglycolat	0,075 Rezidiv	0,15 „
	4-Oxyphenylarsinoxyd	0,0375 Rezidiv	unwirksam
	Red. Arsacetin	0,1	„
	Red. Tryparsamid-Thioglykolat	0,5	„
	Red. Stovarsol-Thioglykolat	0,4	„
	Halarsol	0,1	„
	Halarsol-Thioglykolat	0,1	„
Arsenobenzole (As = As)	Neosalvarsan	1	4 mg angedeutete Wirkung
	Arsenophenylglycin	1	1,5
Sb ^{III} Sb ^V . {	Brechweinstein	0,4 Rezidiv	0,4 Rezidiv
	Stibenyl	10	unwirksam
	Stibosan	5	10
	Trypaflavin	0,4	unwirksam
	Germanin	0,075	0,075

einigen Veränderungen der Reihenfolge der Arbeit der englischen Autoren entnommen sind. Man hat in dieser Übersicht das klassische Verhalten eines mit Arsinsäuren gefestigten Stammes vor sich. Die Festigkeit erstreckt sich auf fast alle zur Spezifitätsprüfung herangezogenen Arsenikalien, nämlich auf Arsinsäuren, Arsenoxyde und Arsenobenzole mit Ausnahme des Arsenophenylglycins. Der Stamm ist ferner fest gegen Trypaflavin und die Stibinsäure Stibenyl. Brechweinstein wirkt noch und ebenso die chlorierte Stibinsäure Stibosan. Auf dieses Verhalten des Stibosans habe ich zuerst aufmerksam gemacht. Auch Germanin wirkt in normaler Weise. Wie dieser atoxylfeste Stamm verhielt sich ein trypaflavinfester.

Derselbe normale Stamm wurde in ähnlicher Weise gegen Tryparsamid gefestigt. Schon nach der 1. Passage, bei der 3 Rezidive mit 6, 9 und 12 mg pro 20 g Maus behandelt waren, war die 2. Passage gegen eine 2malige Behandlung mit im ganzen 60 mg fest, bei der 4. Passage blieb eine 2malige Behandlung

Tabelle 24. Festigkeitsquotient in vitro und in vivo für verschiedene Chemotherapeutica beim Vergleich des normalen Stammes von Trypanosoma rhodesiense und der atoxyl-trypaflavinfesten Stämme. (Nach YORKE und Mitarbeitern).

Präparate	Quotient	
	in vitro	in vivo
Atoxyl	2—4	5 +
Arsacetin	2	10 +
4-Oxyphenylarsinsaures Na . .	4	7 ++
Tryparsamid	1	16 ++
Stovarsol-Na	2	2 +
4-Glycinphenylarsinsaures Na .	1	1—2
AsO ₂ Na	1	1
Red. Atoxyl-Thioglykolat . . .	4—8	2 ++
4-Oxyphenylarsinoxid	16	4 ++
Red. Arsacetin	32	15 ++
Red. Tryparsamid-Thioglykolat	512	60 ++
Red. Stovarsol-Thioglykolat . .	16	6 +
Halarsol	32—64	37,5 ++
Halarsol-Thioglykolat	32—64	40 ++
Neosalvarsan	32—64	32 +
Arsenophenylglycin	1—2	2
Brechweinstein	1	1
Stibenyl	1	5 +
Stibosan	1	3
Trypaflavin	8—16	4 ++
Germanin	1	1

mit im ganzen 120 mg unwirksam, in der 5. Passage eine solche mit 144 mg. In der 7. Passage hatte zwar eine einmalige Behandlung mit 108 mg pro 20 g Maus eine flüchtige Wirkung, jedoch blieb auch beim Aussetzen der Behandlung der Stamm in Maus und Kaninchen absolut fest. Erwähnt wird ferner eine Festigung desselben Stammes gegen Tryparsamid im Kaninchen, der auch in der Maus gegen Atoxyl, Arsacetin und Tryparsamid sowie gegen 3wertige Arsenikalien wie reduziertes Tryparsamidthioglykolat, Halarsol und Neosalvarsan fest war. Alle von diesen Forschern gefestigten Stämme erwiesen sich auch in vitro als deutlich gefestigt.

10. *Tryparsamidfester Stamm von DUBOIS.* Der Stamm von *Tryp. pecaui* wurde im Meerschweinchen gegen Tryparsamid gefestigt, war auch in der Maus fest und in vitro gegen ein nach LEVADITI mit Leber und Tryparsamid bereitetes Trypanotoxyl unempfindlich. Er zeigte dagegen noch Empfindlichkeit gegenüber Myosalvarsan.

11. *Die Schnellfestigung nach EHRlich.* EHRlich erwähnt,

daß er Derivate der Phenylarsinsäure untersucht hat, die überaus schnell zu arsenfesten Stämmen führen. Er verfügte über „mehrere Dutzend“ solcher Präparate, es ist aber nur ein Beispiel dafür bekannt.

Eine mit dem Trypanosomenstamm M. P. III infizierte Maus wird 6 Tage nach der Infektion bei schwachem Trypanosomenbefund mit einem Konden-

¹ Nicht curative.

sationsprodukt aus p-Oxy-m-aminophenylarsenoxyd + Resorcyaldehyd in der Konzentration 1:15 000 behandelt, ist am folgenden Tag trypanosomenfrei, dann aber treten wieder Trypanosomen auf und 4 Tage nach der Behandlung wird von der stark infizierten Maus auf neue Mäuse geimpft, die nun gegen eine Dosis von 10 mg Arsacetin unempfindlich sind, d. h. gegen das 3fache der sonst wirksamen Dosis. Über die Dauer solcher rasch erzielten Festigkeit, die vielleicht der MORGENROTHSchen Chemoflexion nahesteht, ist nichts bekannt. Wichtig ist aber die Tatsache, daß zu solch schneller Festigung gerade Verbindungen von schwach trypanozider Wirkung, ja sogar ganz unwirksame geeignet sind, ein Befund, der dafür spricht, daß auch ohne deutliche therapeutische Wirkung eine Beeinflussung der Chemoceptoren stattfinden kann.

b) Gegen Arsenobenzole gefestigte Trypanosomenstämme. 1. *EHRLICHs Arsenstamm II.* Von diesem durch zahlreiche Veröffentlichungen wohlbekannten Stamm sind Einzelheiten der Festigung nicht bekannt. Nur soviel wissen wir, daß der Stamm von einem gegen Arsacetin gefestigten Arsenstamm I (siehe oben) abgeleitet wurde, der, gegen Arsinsäuren fest, noch von Arsenophenylglycin beeinflusst wurde. Durch weitere Behandlung mit Arsenophenylglycin hat der Stamm Festigkeit gegen diese besonders avide Verbindung erhalten und reagierte von Arsenikalien überhaupt nur noch auf arsenige Säure. Auch gegenüber Brechweinstein bestand noch normale Empfindlichkeit.

Der Stamm bildet den Ausgang für den später zu beschreibenden „Arsenstamm III“.

Ferner erwähnt EHRlich einen nur gegen Arsenophenylglycin gefestigten Naganastamm, der gleichzeitig brechweinsteinfest war.

2. *Salvarsanfeste Stämme von MARGULIES.* In EHRlich's Institut hat MARGULIES 3 Trypanosomenstämme und zwar einen Stamm von DOURINE, einen Stamm von MAL DE CADERAS und den Naganastamm „Ferox“ gegen Altsalvarsan derart gefestigt, daß sie sich möglichst an die beim Zustandekommen einer Arzneifestigkeit in der Praxis vorliegenden Bedingungen hielt. D. h. die Mäuse wurden wiederholt mit schwachen, an sich unwirksamen Dosen behandelt. Es wurde nach erfolgloser Behandlung auf neue Tiere überimpft, die Dosis vorsichtig gesteigert und so erhielt man nach 6—9 Passagen salvarsanfeste Stämme, bei denen die unwirksame Dosis von 1:12 000 auf 1:300 gesteigert war.

Über die übrigen Eigenschaften dieser Stämme ist nichts mitgeteilt worden.

3. *Salvarsanfester Stamm Nagana 30 (SCHNITZER).* Der Verlauf der Festigung ist im allgemeinen Teil (siehe Tabelle 6) beschrieben. Der Stamm war fest gegen Arsinsäuren (Arsacetin), Trypaflavin und wurde von Brechweinstein noch normal beeinflusst. Dieser Stamm galt als Vergleichsstamm zu einem gegen eine trypanozide Wismutverbindung gefestigte Modifikation des gleichen Ausgangsstammes, der weiter unten noch beschrieben wird. Das wichtigste Ergebnis dieser Versuche war, daß der salvarsanfeste Stamm noch in normaler Weise von Wismut beeinflusst wurde.

4. *Salvarsanfeste Stämme von Nagana PROWAZEK Berlin (SCHNITZER).* Der Verlauf der Festigungen ist in Tabelle 5, 5a, 5b wiedergegeben. Der Stamm von Tabelle 5 ist maximal fest gegen Salvarsan, Neosalvarsan, Arsacetin, Amino-oxyphenylarsinoxyd, Trypaflavin, Brechweinstein und Antimosan, wird aber vom Arsenophenylglycin, Myosalvarsan und Solusalvarsan sowie von Stibosan

noch beeinflußt, wenn auch schwächer als der normale Stamm. Obwohl er, wie oben (S. 252) erwähnt, in 10 Meerschweinchenpassagen seine Festigkeit völlig verloren hat, ist er bei Fortzucht in Mäusen unverändert arzneifest geblieben und wird zur Zeit im 4. Jahre mit 2mal wöchentlich vorgenommener Überimpfung fortgezüchtet. Die auf Tabelle 5a und 5b beschriebenen Stämme, deren Bedeutung für methodische Fragen schon im allgemeinen Teil erörtert ist, waren fest gegen Arsenikalien mit Ausnahme des Arsenophenylglycins, ferner gegen Trypaflavin, aber noch empfindlich für Brechweinstein.

5. *Salvarsanfester Stamm Nagana PROWAZEK Frankfurt (SCHNITZER)*. Der Verlauf der Festigung ist in Tabelle 4 wiedergegeben. Der Stamm, der über ein Jahr alt ist, verhält sich in seiner chemotherapeutischen Empfindlichkeit genau wie der unter Nr. 4 geschilderte. Die Resultate sind in Tabelle 25 aufgeführt. Die Trypanosomen werden zur Zeit noch regelmäßig in Mäusen und Meerschweinchen fortgezüchtet.

Tabelle 25. Spezifitätsprüfung der in Tabelle Nr. 4 und 5 beschriebenen salvarsanfesten Trypanosomenstämme.

Gruppe	Präparat	Dosis pro 20 g mg	Dar- reichung	Wirkung
Arsenikalien	Salvarsan	5	subcutan	unwirksam
	Neosalvarsan	4—5	intravenös	„
	Arsenophenylglycin	3,3—2	subcutan	wirksam
	Myosalvarsan	10	„	„
	Solusalvarsan	4	„	„
	Aminooxyphenylarsinoxyd	0,2	„	unwirksam
	Arsacetin	10	„	„
Antimonialien	Brechweinstein	0,5	„	„
	Antimosan	3,3	„	„
	Stibosan	10	„	wirksam
Verschiedenes	Trypaflavin	0,4	„	unwirksam
	Parafuchsin	1	„	wirksam
	Germanin	0,1	„	„

Der gleichzeitig unter Behandlung mit Natriumthiosulfat gegen Salvarsan gefestigte Parallelstamm (vgl. Tabelle 11) ist, wie oben ausgeführt, bereits durch eine Seuche der Mäuse verloren.

6. *Salvarsanfester Stamm von VOEGLIN, DYER und MILLER*. Wie im allgemeinen Teil vermerkt (vgl. S. 236), ist dieser Stamm von Trypanosoma equiperdum in Ratten gewonnen worden, die mit Neosalvarsan vorbehandelt waren. Der Grad der erzielten Festigkeit und ihre Spezifität kommt in den folgenden Quotienten zum Ausdruck, in dem die beim festen Stamm wirksamen Dosen zu den normalerweise erforderlichen in Beziehung gesetzt sind.

Atoxyl	1,3 : 1
Aminooxyphenylarsinsäure	5—7,4 : 1
Neosalvarsan	4,4 : 1
Salvarsanoxyd	3 : 1

Der Stamm behielt durch 360 Passagen innerhalb 18 Monaten die erreichte Festigkeit bei.

7. *Salvarsanfester Stamm von COLLIER.* Der Naganastamm „Schilling“ wurde in Mäusen gehalten, die 9—15 Tage vorher mit Neosalvarsan in maximaler Dosis behandelt waren. Nach 40 Passagen war bereits eine „erhöhte Resistenz“ gegen Neosalvarsan vorhanden. Sie war nicht so groß wie bei der oben geschilderten gleichzeitigen Germaninfestigung.

8. *Arsenophenylglycinfester Stamm von Trypanosoma Lewisi nach GONDER.* Diese sonst kaum beeinflussbaren Parasiten der Ratte, bei denen Arsenophenylglycin in der Dosis von 100 mg pro Kilogramm wirkt, wurden in langsam fortschreitender Anpassung an vorsichtig gesteigerte Dosen gegen 185—200 mg pro Kilogramm fest. Mit diesem Stamm hat GONDER die bereits geschilderten Übertragungsversuche mit Hämatopinus durchgeführt, auch diente er dem Forscher für seine schon erwähnten Studien über die direkte Wirkung.

9. *EHRLICHs Arsenstamm IV.* Es handelt sich um den Arsenstamm III (siehe 3, d, 1), der von GONDER durch jahrelang fortgesetzte Behandlung mit arseniger Säure schließlich auch gegen diese fest wurde. L. c. sind Versuche mit diesem Stamm mitgeteilt.

10. *Salvarsanfester Trypanosomenstamm von OEHLER.* Das bemerkenswerteste an diesem Stamm, über dessen Festigung nicht viel bekannt ist, ist, daß er von einer einzelnen Trypanosomenzelle gewonnen ist. Der Stamm war gegen 5 mg Salvarsan unempfindlich und die Festigkeit war bei zahlreichen darauf geprüften Einzelindividuen stets in gleicher Weise ausgeprägt.

11. *Gegen reduziertes Tryparsamid in vitro gefestigter Stamm von YORKE MURGATROYD und HAWKING.* Die Entstehung dieses interessanten, in vitro gefestigten Stammes von *Trypanosoma rhodesiense* ist im allgemeinen Teil beschrieben und in Tabelle 7 wiedergegeben.

c) **Indirekt gefestigte Stämme.** Die indirekte Festigung gegen Arsenikalien beruht auf der von EHRlich, GONDER, KUDICKE gefundenen Tatsache, daß ebenso wie die Arzneifestigung gegen Arsenikalien immer auf orthochinoide Verbindungen (Pyronin, Oxazin, Trypaflavin) übergreift (vgl. Beispiel b, 4 und 5), man auch mit orthochinoiden Körpern beim Festigungsprozeß gegen Arsenikalien feste Trypanosomenstämme erhält. Diese Festigkeit kann, wie KUDICKE mitteilt, sogar ebenso schnell eintreten, wie in dem oben (a, 11) beschriebenen Beispiel EHRlichs mit Arsenikalien. (Siehe Tabelle auf S. 278.)

Da das Arsacetin normalerweise in der Dosis 1 : 200 wirkte, so war in der Tat eine gewisse Festigkeit erreicht. Der Versuch ließ sich aber nicht regelmäßig reproduzieren.

Weitere Festigungen gegen Pyronin oder Trypaflavin werden später besprochen, da bei ihnen nicht die begleitende Arsenfestigkeit im Vordergrund steht. Es gilt übrigens auch für die Acridinfarbstoffe wie für die Arsenikalien, daß nicht alle sich wie das Trypaflavin verhalten; Trypaflavinfestigkeit bedeutet keineswegs immer allgemeine Acridinfestigkeit und auch nicht jeder gegen einen Acridinfarbstoff feste Stamm ist trypaflavin- oder arsenfest.

d) **Brechweinsteinfeste Trypanosomenstämme.** 1. *EHRlichs Arsenstamm III.* Der oben (b, 1) erwähnte Arsenstamm II, der, fest gegen Arsenophenylglycin, von Brechweinstein noch beeinflusst wurde, ist durch Behandlung mit arseniger Säure zwar nicht fest gegen diese, wohl aber fest gegen Brechweinstein geworden. Damit war der enge Zusammenhang des „Arsenoceptors“ mit dem

Chemoceptor für Brechweinstein erwiesen. Der Stamm, der auch von NEVEN *in vitro* untersucht wurde, war auch bei direkter Einwirkung deutlich unterempfindlich, d. h. er blieb in 1⁰/₁₀₀iger Lösung von Brechweinstein bis zu 60 Min. beweglich, während der Ausgangsstamm „Ferox“ durch die Konzentration 1 : 5000 sofort, durch 1 : 10000 in 3 Min., durch 1 : 20000 in 12 Min. immobilisiert wurde.

Schnellfestigung von Trypanosomen mit „Acridin“ gegen Arsacetin nach KUDICKE.
Stamm Zi II blepharoplasthaltig.

Maus Nr. 75a.

29. 3. infiziert
30. 3. + s. w.
31. 3. +++ behandelt mit Acridin 1 : 2000
1. 4. +++ 30% ohne Blepharoplast

↓
Maus Nr. 88a.

1. 4. infiziert
3. 4. + s. w.
4. 4. + s. w.
5. 4. ++ etwa 5% ohne Blepharoplast

↓
Maus Nr. 104a.

5. 4. infiziert
7. 4. +
8. 4. +++ 8% ohne Blepharoplast

	↓				
	Maus 114a	114b	115a	115b	116a
8. 4.	infiziert	infiziert	infiziert	infiziert	infiziert
9. 4.	++ Arsacetin 1 : 300	++ Arsacetin 1 : 200	+ Arsacetin 1 : 100	+ Arsacetin 1 : 75	++ Arsacetin 1 : 50
10. 4.	++	++	+	0	0
11. 4.	+++	+++	+++	0	0
12. 4.	tot	tot	+++	0	0
14. 4.	—	—	tot	0	0

Ein zweiter, bei der Festigung gegen Arsenophenylglycin brechweinsteinfest gewordener Trypanosomenstamm, über den EHRlich kurz berichtet, ist schon oben (b, 1) erwähnt.

2. *Brechweinsteinfester Surrastamm von MESNIL und BRIMONT.* Die Festigung erfolgte in einer Maus, die mit dem atoxylfesten Surrastamm infiziert war (vgl. B, I, 3, a, 2). Es wurden mehrere Rezidive behandelt, wobei sich die Zeitspanne zwischen den einzelnen Rückfällen dauernd verkürzte und bei der 5. Behandlung reagierten die Parasiten überhaupt nicht mehr. Diese Festigkeit blieb bei den folgenden Überimpfungen erhalten und war auch nach 70 Passagen noch vorhanden. Die Dosis 0,4—0,45 mg pro 20 g Maus war unwirksam. Nur einmal, bei einer Maus der 7. Passage war eine Wirkung des Brechweinsteins vorhanden. Der Stamm war auch *in vitro* 300mal weniger empfindlich als der Ausgangsstamm.

3. *Brechweinsteinfester Stamm von LEUPOLD.* LEUPOLD hat zu ihren Germaninfestigungen auch einen brechweinsteinfesten Stamm herangezogen, der

„in langdauernden Gewöhnungsversuchen“ gegen *Tartarus stibiatus* gefestigt worden ist. Nähere Angaben fehlen. Auch zu den bereits geschilderten Blepharoplastenstudien wurde der brechweinsteinfeste Stamm herangezogen.

4. Weitere durch Behandlung mit Arsenikalien brechweinsteinfest gewordene *Trypanosomenstämme*.

PLIMMER und BATEMAN: siehe B, I, 3, a, 5.

MORGENROTH und HALBERSTAEDTER: siehe B, I, 3, a, 6.

SCHNITZER: siehe B, I, 3, b, 4.

SCHNITZER: siehe B, I, 3, b, 5.

Ferner erwähnen SCHNITZER und SILBERSTEIN, daß von 3 Festigungen gegen Salvarsan, die sie durchführten 2mal Nagana PROWAZEK, Berlin, 1mal Nagana 30 (Tabelle 6), 1mal eine Brechweinsteinfestigkeit bei Nagana PROWAZEK aufgetreten sei. Danach scheint die bei diesen Stämmen benutzte Festigungsmethode, die bei 6 Versuchen 4mal gleichzeitig zu Brechweinsteinfestigkeit führte, mehr als andere Verfahren für diesen Zweck geeignet zu sein.

e) **Indirekte Festigungen gegen Brechweinstein.** MORGENROTH und ROSENTHAL beschreiben in Zusammenhang mit dem von ihnen aufgefundenen Hemmungseffekt des Kaliumhexantalats gegenüber *Tartarus stibiatus*, daß eine längere Vorbehandlung von *Trypanosomen* mit dem Tantalat zu einer erhöhten Resistenz gegenüber Brechweinstein führt. Sie äußert sich in einem erheblich verlangsamten Verschwinden der Parasiten nach der Behandlung mit der Antimonverbindung. In weiteren Versuchen wird gezeigt, daß *Trypanosomen*, die in einer Maus mehrmals mit Kaliumhexantalat + Brechweinstein behandelt werden, schließlich in dieser Maus und in der folgenden Passage brechweinsteinfest sind, doch läßt sich wegen der schädigenden Wirkung, die das Tantalat sowohl auf den Wirt (Nekrosen), wie auf die Parasiten (Aufhebung der Überimpfbarkeit) ausübt, der Versuch nicht bis zur endgültigen Gewinnung eines antimonfesten Stammes durchführen.

Auch SCHNITZER und SILBERSTEIN haben nach einem ähnlichen Verfahren, nämlich durch 20 Passagen normaler *Trypanosomen* durch Mäuse, die mit Natriumthioglykolat behandelt wurden, einen Stamm erhalten, der auf Brechweinstein viel schlechter reagierte, als der Ausgangsstamm.

f) **Pyronin- und trypaflavinfeste *Trypanosomenstämme* sowie Festigungen gegen andere Acridinfarbstoffe.** Über diese Festigungen, die allem Anschein nach sehr leicht gelingen — es handelt sich zumeist um relativ schwach trypanozide Körper —, sind keine Einzelheiten in der Literatur bekannt. Erwähnt werden:

1. *Pyroninfester Stamm von EHRlich*. Der Stamm war schon längere Zeit im Laboratorium vorhanden, als NEVEN entdeckte, daß die Pyroninfestigkeit auf Arsenikalien, sogar auf das Arsenophenylglycin, übergriff. Die Versuchsbeispiele hat EHRlich mitgeteilt und erwähnt dort auch, daß Oxazin- und Acridinfarbstoffe, z. B. das Acridingelb und das Trypaflavin die gleichen Reaktionen geben. Ferner berichtet er, daß dieser Weg ganz besonders schnell zu farbstoff- und arsenfesten Stämmen führt. Ein Beispiel für eine solche Schnellfestigung nach KUDICKE ist oben (c) mitgeteilt.

2. *Trypaflavinfester Stamm von v. JANCSÓ*. Auch hier vollzog sich die Festigung gegen den Farbstoff schnell in 5—10 Passagen und gleichzeitig wurde, wie oben schon erwähnt, der Stamm fest gegen die photosensibilisierende Wirkung

des Trypaflavins. Diese spezielle Versuchsanordnung ermöglichte zusammen mit der Betrachtung des Verhaltens des Blepharoplasten die anschauliche Erkenntnis, daß es immer einzelne Individuen von erhöhter Resistenz sind, durch deren Entwicklung der spezifisch feste Stamm zustande kommt.

3. *9-Aminoacridinfester Stamm von MORGENROTH.* Der Versuch wurde an dem Stamm Nagana PROWAZEK (Berlin) vorgenommen, die trypanozide Verbindung war das salzsaure 2-Äthoxy-6-amino-9-äthanolaminoacridin Nr. 1954. Dieses Präparat, das von Mäusen in der Dosis 2 mg pro 20 g subcutan vertragen wird, führt nach Behandlung mit dieser Dosis oder der Hälfte zu zeitweiligem Verschwinden der Erreger. Durch wiederholte Behandlung mit im ganzen 6—10 mg kann auch Heilung erzielt werden. Eine Festigung gegen 1954 gelang, wie die folgende Tabelle 26 zeigt, leicht, wenn auch nicht ganz so schnell, wie es bei Trypaflavin die Regel ist. Dieser feste Stamm war gegen Arsenikalien, Trypaflavin und Optochin noch empfindlich. Andererseits wirkte die Verbindung auch noch auf arsacetin- und damit trypaflavinfeste Trypanosomen (Tabelle 27) und auf die optochinfeste Modifikation desselben Stammes.

Tabelle 26. Festigung von Nagana PROWAZEK (Berlin) gegen Präparat 1954.

Maus 1. Normalstamm, abgeheilt mit 0,4 und 0,5 1954 $\frac{1}{200}$. Rezidiv am 18. Tag 0,5 $\frac{1}{200}$ und auf *Maus 2.* Infiziert von Maus 1. 0,4; 0,5; 0,5 $\frac{1}{200}$ immer +++ auf Maus 3. *Maus 3.* Infiziert von Maus 2. 0,4 1 : 200, 0,4 1 : 400 nur flüchtig wirksam; nach 8 Behandlungen +++ verimpft auf Maus 4. — *Maus 4.* Infiziert von Maus 3. 0,4 1 : 500, 0,5 1 : 200, 0,5 1 : 200 nach 2 Tagen +++ auf Maus 5. — *Maus 5.* Infiziert von Maus 4. 0,4 1 : 200 3 ×. Nach der letzten Behandlung bei +++ (Maus wird darauf 0) verimpft auf Maus 6. — *Maus 6.* Infiziert von Maus 5. 3 × 0,5 1 : 200 bei +++ auf Maus 7. Dosis zum Teil noch wirksam. — *Maus 7.* Infiziert von Maus 6. 1 × 0,5 1 : 200 unwirksam. Bei +++ verimpft auf Maus 8. — *Maus 8.* Infiziert von Maus 7. 3 × 0,5 1 : 200 noch schwach wirksam. 2 Tage trypanosomenfrei, bei ++ auf Maus 9. — *Maus 9.* Infiziert von Maus 8. 2 × 0,5 1 : 200 nicht wirksam, Tod etwas verzögert. Bei +++ auf Maus 10. — *Maus 10.* Infiziert von Maus 9. Noch 5 × 0,5 1 : 200. 2 trypanosomenfreie Tage. Nach 3 × 0,5 1 : 200 bei +++ auf Maus 11. — *Maus 11.* Infiziert von Maus 10. 2 × 0,5 1 : 200 unwirksam. Bei +++ auf Maus 12. — *Maus 12.* Infiziert von Maus 11. 5 × 0,5 1 : 200 unwirksam. Bei +++ nach 3 Behandlungen auf Maus 13. — *Maus 13.* Infiziert von Maus 12. 3 × 0,5 1 : 200 unwirksam. Bei +++ auf Maus 14. — *Maus 14.* Infiziert von Maus 13. Nach 4 × 0,5 1 : 200 bei +++ auf Maus 15. — *Maus 15.* Infiziert von Maus 14. Nach 4 × 0,5 1 : 200 bei +++ auf Maus 16. — *Maus 16.* Infiziert von Maus 15. Nach 3 × 0,5 1 : 200 bei +++ auf Maus 17. Stamm fest. — *Maus 17.* Infiziert von Maus 16. 3 × 0,5 1 : 200 unwirksam.

Versuche mit diesem Stamm teilen auch SCHNITZER und SILBERSTEIN mit. Trypaflavinfestigkeit ist damit *keine* generelle Acridinfestigkeit. Dafür sprechen auch die Befunde von SCHNITZER und SILBERSTEIN, die nachwiesen, daß die von ihnen untersuchten trypanoziden Nitroacridinfarbstoffe noch auf salvarsan- und damit trypaflavinfeste Parasiten wirkten. Gegen die Nitroacridinfarbstoffe ist übrigens bisher *keine* Festigung gelungen.

Zusammenfassung zu B, I, 3, a—f. Die Arzneifestigkeit, die durch Behandlung mit Arsinsäuren oft sehr leicht erzielt wird, erstreckt sich auf diese selbst, ferner auf Salvarsan, kann gelegentlich auch auf Brechweinstein übergreifen und führt stets zu einer Festigkeit gegen orthochinoide Substanzen. Arsenophenylglycin und arsenige Säure sind noch wirksam.

Festigkeit gegen Salvarsan betrifft eine Reihe von Arsenobenzolen, fast nie das Arsenophenylglycin und arsenige Säure, dagegen viele — wenn auch keines-

Tabelle 27. Wirkung von H 1954 auf (I) Normalstamm, (II) arsacetin- (trypaflavin-) festen Stamm und (III) den 1954-festen Stamm. B = Behandlung mit 0,4 1954 ¹/₂₀₀ pro 20 g Maus.

Maus Nr.	I				II				III			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Tag	subcutane Infektion											
3. Tag	++	+	+++	+	+	++	+	+	++	++	++	++
4. Tag	0,4 1954 I : 200											
5. Tag	++	(+)	0	0	+	(+)	0	+	++	++	++	++
7. Tag	++ ¹	+ B	0	0	+ B	+ B	(+) B	++ B	++	+++	+++	+
9. Tag	†	0	0	0	0	0	0	0	†			
Weiterer Verlauf	—	0	0	0	0	0	0	0				
¹ Irrtümlich nicht behandelt	† 13. Tag interkurrent ohne Trypanosomen.	Bis 34. Tag trypanosomenfrei. Entlassen.	Rezidiv am 11. Tag mit 1954 abgeheilt. Danach trypanosomenfrei bis 34. Tag. Entlassen.	† 16. Tag im Rezidiv.	Rezidiv 13. Tag Abgeheilt mit 1954. II. Rezidiv am 1954. † 23. Tag. im IV. Rezidiv.	II. Rezidiv 11. Tag Abgeheilt mit 1954. III. Rezidiv 20. Tag. Abgeheilt mit 1954. † 29. Tag im IV. Rezidiv.	II. Rezidiv 11. Tag Abgeheilt mit 1954. II. Rezidiv 16. Tag. Abgeheilt mit 1954. † interkurrent ohne Trypanosomen. 23. Tag	I. Rezidiv 11. Tag Abgeheilt mit 1954. II. Rezidiv 16. Tag. Abgeheilt mit 1954. † interkurrent ohne Trypanosomen. 23. Tag				

wegs alle — Arsinsäuren (SCHNITZER, noch unveröffentlicht) und ist häufig mit Festigkeit gegen Brechweinstein und andere 3wertige Sb-Verbindungen verbunden. Von Stibinsäuren war nach den bisherigen Erfahrungen Stibenyl stets unwirksam, während Stibosan immer noch wirkte. Die Festigkeit greift regelmäßig auf orthochinoide Körper über.

Festigkeit gegen Antimonialien wird nur auf dem Umweg über die Festigung gegen Arsenikalien erzielt. Ein gewisses Äquivalent der direkten Festigung bilden die Vorbehandlungen mit Kaliumhexatantalat oder thioglykolsaurem Natrium oder die Kombination dieser Agenzien mit Brechweinstein.

Festigkeit gegen Pyronin, Oxazin oder bestimmte Acridine, unter denen praktisch das Trypaflavin das wichtigste ist, geht immer mit einer sehr erheblichen Festigkeit gegen Arsenikalien, sogar gegen Arsenophenylglycin einher. Es gibt aber auch trypanozide Acridinfarbstoffe (9-Aminoacridine; Nitroacridinverbindungen), die eine solche Receptorengemeinschaft mit den Arsenikalien oder den anderen orthochinoiden Körpern nicht zeigen.

Aus der Gesamtheit dieser Beobachtungen ergibt sich ein ziemlich kompliziertes Bild der bei arzneifesten Trypanosomenstämmen, die mit Arsenverbindungen erhalten sind, vorliegenden Spezifitätsverhältnisse. Sie sind mit Hilfe der bisherigen Methoden nicht ohne weiteres zu deuten. Ich habe versucht, mit Hilfe des Interferenzphänomens die biologische Struktur dieses Chemoceptors zu analysieren; am Schluß des diesbezüglichen Abschnitts (s. S. 320) soll daher noch einmal auf diese Verhältnisse eingegangen werden.

4. Festigungen von Trypanosomen gegen andere Metalle.

a) *Wismutfester Trypanosomenstamm von SCHNITZER.* Zur Festigung gegen Wismut sind nicht alle Trypanosomenstämme und nicht alle Wismutpräparate

Tabelle 28. Festigung von Trypanosoma brucei (Stamm 30 Hamburg) gegen Wismut.

Passage Nr.	Dosis pro 20 g mg	Verimpft nach Stunden	Erfolg der Behandlung
1	2 × 2,5	4 × 24	} alle Tiere erliegen der Infektion
2	1,0	24	
3—4	1,25	24—48	
5	1,5	48	
6	2	48	
7	2,5	24	
8—13	5	24—48 ¹	
14—15	6	24—48	
16—17	8	24	
18	7	4 × 24	
19—20	7	24	

geeignet. Durch einen glücklichen Zufall verfügte ich über eine trypanozide komplexe Wismutverbindung, und wählte zur Festigung den Stamm Nagana 30 (Hamburg), der bekanntlich gegen Wismut empfindlich ist. Die benutzte Wismutverbindung wurde von Mäusen in der Dosis von 10 mg pro 20 g bei subcutaner Injektion vertragen und wirkte mit 5 mg noch heilend, nach kleineren Mengen traten Rezidive auf. Die folgende Tabelle 28 zeigt eine Festigung gegen dieses Präparat, die zu völliger Unempfindlichkeit führte. Im Laufe dieser Festigung sind äußerst chronische Infektionen vorgekommen, durch die sich die oft sehr spät vorgenommenen Überimpfungen erklären. Der Stamm war gegenüber anderen trypanoziden Agenzien, ganz besonders aber auch gegenüber Arsinsäuren, und Salvarsan normal empfindlich.

¹ 10. Passage nach 6 × 24 Stunden, 11. Passage nach 5 × 24 Stunden weitergeimpft.

b) *Gegen Gold gefestigter Trypanosomenstamm von SCHLOSSBERGER und MENK.* Die Untersucher benutzten zur Festigung die einzige bisher in der Literatur bekannte trypanozide Goldverbindung, nämlich 4,4' — bis — (2-auromercapto-benzol-1-sulfosäure) — Harnstoff, als „Sulfoharnstoff“ bezeichnet, die auf den benutzten ziemlich unempfindlichen Naganastamm zwar keinen kurativen, aber immerhin einen trypanoziden Effekt hatte. Gleichzeitig mit der Festigung gegen diese Substanz wurde derselbe Stamm laufend mit Sanochrysin und Solganal im Sinne eines Festigungsversuches behandelt, 2 Goldverbindungen, die gar keinen Einfluß auf die Trypanosomeninfektion haben. Diese beiden letzten Stämme verhielten sich auch nach Abschluß der Goldbehandlung wie normale Trypanosomen, während der mit Sulfoharnstoff behandelte Stamm auffallenderweise nicht gegen diesen Körper, wohl aber gegen Neosalvarsan und Germanin fest geworden war. Dies Ergebnis ist um so überraschender, als eine mit Neosalvarsan gefestigte Modifikation dieses Stammes von der Goldverbindung noch beeinflusst wurde.

5. Gegen Chinaalkaloide und Chinolin gefestigte Trypanosomenstämme.

Die auf Chininderivate bezüglichen Untersuchungen stammen ausschließlich aus dem MORGENROTHSchen Laboratorium.

a) *Hydrochininfeste Trypanosomenstämme von MORGENROTH und ROSENTHAL.* Es wurden 2 Festigungen an dem normalen Nagana Prowazekstamm und eine an seiner arsacetin-brechweinsteinfesten Modifikation (siehe Tabelle 1 und B, I, 3, a, 6) vorgenommen. Es sind keine ganz reinen Hydrochininfestigungen, sondern es gingen 2—3 Passagen mit wiederholter Optochinbehandlung (5,3 mg pro 20 g) voraus, an die sich dann die Hydrochininbehandlungen, die in der Dosis von 4,5 mg mehrfach wiederholt wurden, anschlossen. Die Festigkeit zeigte sich jedesmal in einer völligen Unempfindlichkeit gegen die wiederholte Behandlung mit der maximalen Dosis von Hydrochinin. Auch in einer Maus kann man unter Umständen schon durch wiederholte Behandlung mit Optochin + Hydrochinin gewisse Festigkeitsgrade erreichen, doch sind diese nie maximal; die angeführte Arbeit enthält interessante Beispiele für das Verhalten solcher halbfesten Stämme. Die festen Stämme waren auch in vitro resistenter als der normale Stamm, jedoch zeigte sich dies analog den schon wiederholt erwähnten Erfahrungen NEVENS, hauptsächlich bei der Überimpfung der Reagensglasgemische auf Mäuse. Die interessanteste Eigenschaft der Stämme war der weiter oben schon erwähnte Festigkeitsverlust nach Behandlung mit nicht kurativen Dosen von Salvarsan oder Brechweinstein. Die in den Rezidiven auftretenden Trypanosomen waren sogar überempfindlich gegenüber Hydrochinin.

b) *Optochinjester Trypanosomenstamm von MORGENROTH.* Stamm Nagana PROWAZEK (Berlin) wurde, wie die folgende Tabelle 29 zeigt, gegen Optochin gefestigt, und zwar durch Behandlung mit der in Öl gelösten Base. Die Mäuse wurden wiederholt behandelt und, da die Infektion stets unbeeinflusst weiterging, konnte der Stamm nach 8 Passagen als fest weitergezüchtet werden. Die zuletzt bei ihm angewandte Dosierung von 10 mg pro 20 g ist beim normalen Stamm kurativ. Der Stamm war für Brechweinstein und Acridinfarbstoffe normal empfindlich.

Tabelle 29. Festigung von Nagana PROWAZEK (Berlin) gegen Optochin.
(Optochinbase in ölicher Lösung.)

Maus 1. Infiziert mit Normalstamm. $3 \times 0,4$ 2% Optochinbase in Öl; bei +++ verimpft auf *Maus 2.* — *Maus 2.* Infiziert von *Maus 1.* $3 \times 0,5$ 2% unwirksam. *Maus* †. Vorher weiterverimpft auf *Maus 3.* — *Maus 3.* Infiziert von *Maus 2.* $2 \times 0,5$ 2% unwirksam; *Maus* †. Vorher weiter verimpft auf *Maus 4.* — *Maus 4.* Infiziert von *Maus 3.* $2 \times 0,5$ 2% unwirksam. *Maus* †. Vorher weiter verimpft auf *Maus 5.* — *Maus 5.* Infiziert von *Maus 4.* $2 \times 0,5$ 2% unwirksam; *Maus* †. Stamm fest.

c) *Optochinfester Stamm von SCHNITZER und SILBERSTEIN.* Der Stamm wurde nach dem oben angeführten Verfahren von MORGENROTH und ROSENTHAL gegen Optochin gefestigt, und zwar unter Verwendung wässriger Lösung des salzsauren Optochins. Der Stamm wurde auch durch toxische Dosen von Optochin ($2 \times 0,5$ ccm 0,8%ige Lösung) nicht mehr beeinflusst.

d) *Chinolinfeste Stämme von BROWNING und Mitarbeitern.* BROWNING muß, soweit sich aus den kurzen Angaben entnehmen läßt, 2 gegen seine Verbindung Nr. 90 (2-p-Acetaminostyryl-6-dimethylaminochinolinmethylchlorid) feste Trypanosomenstämme besessen haben. Über den Gang der Festigung ist nichts Näheres bekannt. Die Tatsache der Festigkeit ist interessant, weil diese und ähnliche Verbindungen unter bestimmten Versuchsbedingungen, der wiederholten Behandlung von Rezidiven keine Arzneifestigung eintreten lassen. Der gefestigte Stamm von Nagana war auch gegen Arsacetin, Trypaflavin und auffallenderweise auch gegen Tryparosan fest. Bei einem 2. Stamm wird die erhaltene Empfindlichkeit für Tryparosan und Germanin erwähnt.

6. Doppel- und Mehrfachfestigungen von Trypanosomen.

Es lag im Sinne der Anschauung EHRLICHS über die Arzneifestigkeit als *Cribrum therapeuticum*, daß auch die Frage einer Doppelfestigkeit entschieden werden mußte. Er erwähnt, daß er einen arzneifesten Stamm gewonnen habe, der gegen die 3 wichtigsten damals bekannten Heilstofftypen arzneifest geworden ist, und zwar gegen Atoxyl, Trypanrot und Fuchsin. Die Entstehung dieses Stammes beschreibt BROWNING.

a) *BROWNINGs „panfester“ Stamm.* Den Ausgangspunkt bildete der atoxylfeste Stamm (B, I, 3, a, 1), er wurde mit steigenden Dosen von Trypanblau 5 Wochen lang in fortlaufenden Passagen behandelt. Zu diesem Zeitpunkt war der Stamm trypanblaufest und da die Atoxylfestigkeit sich nicht änderte, doppelt gefestigt. Eine kombinierte Behandlung mit beiden Verbindungen blieb auch wirkungslos. Später wurde dann noch die Festigung gegen Parafuchsin angeschlossen, über deren Verlauf BROWNING Einzelheiten nicht angibt.

b) *Arsacetin-brechweinsteinfester + hydrochininfester Stamm von MORGENROTH und ROSENTHAL.* Der Stamm ist im vorigen Abschnitt, S. 283 beschrieben.

c) *Arzneifeste Stämme, mit Germanin doppelt gefestigt von LEUPOLD.* Wie oben schon erwähnt, hat LEUPOLD die Festigkeit gegen Germanin auch an einem brechweinsteinfesten, „arsenfesten“ und pyroninfesten Stamm durchgeführt. Der brechweinsteinfeste Stamm war gegen *Tartarus stibiatus* gefestigt, der arsenfeste Stamm gegen arsenige Säure fest (Ausgangsstamm *Ferox*); auch der pyronin-trypaflavinfeste Stamm war von *Ferox* gewonnen. Wahrscheinlich handelt es sich hier noch um die alten EHRLICHSchen Stämme. Es ist schon berichtet worden, daß bei diesen festen Stämmen die Germaninfestigkeit bei

Festigung über das Rezidiv viel schneller eintrat als bei dem normalen Stamm und ebenso, daß der Pyroninstamm durch die Germaninfestigung seine Festigkeit gegen Trypaflavin und Arsacetin verlor. Dagegen waren der brechweinstein- und arsenfeste Stamm nach Abschluß der Germaninfestigung doppelfest.

d) *Germanin-Salvarsanfester Stamm von COLLIER.* Wie schon erwähnt (S. 269) hat COLLIER durch die Festigung des Stammes Nagana „SCHILLING“ gegen Germanin in gebrauchten, mit Neosalvarsan vorbehandelten Mäusen, einen doppeltfesten Stamm erzielt, der bei relativer Festigkeit gegen Germanin auch alle Merkmale eines salvarsanfesten Stammes, nämlich Festigkeit gegen Neosalvarsan, Arsacetin und Trypaflavin besaß.

e) *Arsacetin-Tryparosan- und Arsacetin-Trypaflavinfeste Stämme von LEUPOLD.* Beim Stamm Nagana PROWAZEK hat LEUPOLD durch gleichzeitige Behandlung mit Arsacetin + Tryparosan oder Arsacetin + Trypaflavin, stets beide Agenzien in unterschwelliger Dosis verabfolgt, eine Doppelfestigkeit erzielt. Ob man allerdings bei der zweitgenannten Kombination von einer Doppelfestigung reden kann, ist fraglich, da das Resultat einer Arsacetinfestigung und einer Trypaflavinfestigung identisch ist. Bei der erstgenannten Kombination liegt in der Tat eine Doppelfestigung vor, die nach 35 Passagen zu maximaler Resistenz gegen beide Agentien geführt hat. Auch an anderer Stelle erwähnt LEUPOLD einen tryparosanfesten und blepharoplastlosen Stamm, der nachträglich gegen Arsacetin gefestigt und damit auch trypaflavinfest wurde.

Zusammenfassung zu 6. Die Modifikationsfähigkeit der Trypanosomen erlaubt, wie ohne weiteres ersichtlich ist, eine Festigung gegen mehrere Chemotherapeutica. Hier soll nur noch einmal betont werden, daß unter Doppel- und Mehrfachfestigungen nicht das obligate oder nicht obligate Übergreifen einer Festigkeit auf andere Heilmittel gemeint ist, sondern die hier behandelte Festigkeit gegen verschieden angreifende Chemotherapeutica.

7. Serumfeste Trypanosomenstämme.

Es ist nur ein derartiger Stamm bekannt, nämlich ein Naganastamm, den COLLIER gegen die trypanozide Wirkung normalen Menschenserums gefestigt hat. Er benutzte dann den Stamm zu einem Selbstversuch, erzielte aber weder bei sich noch bei anderen Versuchspersonen ein Angehen der Infektion. Die Trypanozidie des Menschenserums ist demnach nicht die Ursache der Apathogenität tierpathogener Stämme für den Menschen.

Als serumfest wurden auch eine Zeit lang die immunologisch veränderten Rezidivstämme bezeichnet. Es soll im Rahmen dieser Arbeit auf dieses reine Immunitätsphänomen nicht eingegangen werden. Historisch hängt es eng mit der Arzneifestigkeit zusammen, weil die ersten arzneifesten Stämme EHRLICHs gleichzeitig serumfeste Rezidivstämme waren. Beim heutigen Stande unserer Erfahrungen haben die beiden Phänomene nur lockere Beziehungen. Eine Veränderung des Immunoceptors (Nutriceptor) bei Einwirkung auf den Chemoceptor ist nur unter ganz bestimmten Bedingungen nachweisbar (SILBERSTEIN). Die Behandlung dieser Verhältnisse muß einer gesonderten Darstellung vorbehalten bleiben. Erwähnt sei hier nur aus methodischen Gründen der serumfeste Stamm W von BRAUN und TEICHMANN, weil die Untersucher in diesem Falle zur Erzielung eines immunologisch andersartigen, serumfesten Trypano-

somenstammes von Rezidivstammcharakter sich einer echten Festigungsmethode bedienen. Sie behandelten eine Maus mit einem vom Kaninchen stammenden Dourineimmunserum und infizierten diese dann mit dem homologen Dourinestamm. Schon bei der nächsten Mäusepassage war der Stamm gegen das Immunserum unempfindlich und wurde nun durch 53 Passagen fortgezüchtet, wobei dauernd Serum gegeben wurde. In den folgenden Passagen war die Serumgabe unregelmäßig, aber von der 70. Passage an wurde wieder regelmäßig Serum gegeben, der Stamm hatte seine Serumfestigkeit auch bei mehreren (7) aufeinanderfolgenden serumfreien Passagen bewahrt. Eine nach der 9. Passage abgezweigte Serie, die auch im Laufe ihrer Fortzucht durch normale Mäuse einige interessante Besonderheiten bot, verlor allmählich ihre Festigkeit und nahm nach 63 Passagen wieder den Charakter des Ausgangsstammes an.

II. Übersicht über arzneifeste Spirochäten.

1. Gegen Arsenikalien gefestigte Spirochätenstämme.

Das hier vorliegende experimentelle Material ist spärlich und im allgemeinen Teil (siehe S. 237) bereits in seinen wichtigsten Zügen angeführt. MARGULIES erwähnt, daß HATA bereits ähnlich wie ROTHERMUND und DALE Arsenfestigungen von Spirochäten versucht hat, aber nur bei Hühnerspirochäten eine gewisse Andeutung von Festigkeit gefunden hat. Bei *Recurrens* an der Maus und bei *Pallida* am Kaninchen ist MARGULIES eine Festigung nicht gelungen. Erst GONDER hat, wie oben beschrieben, die Festigung von Spirochäten gegen Salvarsan bei *Recurrens*- und Hühnerspirochäten durchgeführt und dabei gezeigt, daß nur unter größten Schwierigkeiten und sehr langsam ein gewisser Grad von Festigkeit erreicht wird, der dann aber auch in Zwischenwirtspassagen (ZECKEN) erhalten blieb. Dem im allgemeinen Teil beschriebenen Festigungsverlauf ist hier nichts mehr hinzuzufügen, über weitere Versuche mit den salvarsanfesten Spirochäten ist in der Literatur nichts mitgeteilt.

In jüngster Zeit hat FELDT eine Festigung von Syphilisspirochäten im Kaninchen gegen Salvarsannatrium mitgeteilt. Nach 10 Passagen, die 14 Monate in Anspruch nahmen, war Unempfindlichkeit gegen die doppelte normalerweise wirksame Dosis curativa, d. h. gegen 40 mg pro Kilogramm, erzielt.

FELDT hat auch *Recurrens*spirochäten gegen Salvarsan gefestigt. Er behandelte, anfänglich mit ganz schwachen Dosen (1 mg pro 20 g Maus) bei starker Infektion, impfte am folgenden Tag weiter und erzielte nach 20 Passagen Unempfindlichkeit gegen die Dosis tolerata. Auftretende Schwankungen führten zur Fortsetzung des Versuchs, so daß der Stamm erst nach 40 Passagen in seiner Festigkeit konsolidiert war. Im Anfangsstadium zeigte sich auch hier wieder Überempfindlichkeit und bei einem zweiten Festigungsversuch dauerte die Überempfindlichkeit bis zur 11. Passage. Bei diesem Stamm war die Festigung erst nach der 50. Passage maximal und 10 Wochen später war der Stamm wieder entfestigt.

2. Gegen andere Metalle gefestigte Spirochätenstämme.

a) *Quecksilberfester Pallidastamm von LAUNOYS und LEVADITI.* Es wurden Kaninchen mit scrotalen Syphilomen mit 2 organischen Quecksilberverbindungen nämlich 1. dem Phenylmethylaminoacetat des kaliumbithiocarbonsauren Hg

bzw. 2. Phenoxypropanolquecksilberoxyd behandelt. Bei dem Ausgangstier wirkte die Behandlung mit dem unter 2 genannten Präparat noch, bei den von diesem Tier infizierten Tieren war die Behandlung mit Präparat 1 schon unwirksam, und blieb in den folgenden 2—3 Passagen ohne Einfluß. Dieser quecksilberfeste Stamm wurde von Salvarsan noch gut beeinflußt.

b) *Wismutfestigung von Pallida nach GIEMSA.* Wie schon im allgemeinen Teil erwähnt, wurde in 3 Passagen unter Behandlung mit Pallicid keine Festigkeit erzielt.

c) *Goldfeste Recurrensspirochäten nach FELDT.* Es werden 2 Festigungsversuche an einem Stamm von europäischer Recurrens gegen Solganal mitgeteilt. Die anfängliche Behandlungsdosis war klein (0,5 mg), die nach Überwindung eines Überempfindlichkeitsstadiums in relativ kurzer Zeit auf 2,5 mg gesteigert werden konnte. Nach 13 Passagen wirkten 5 mg, nach 17 Passagen 10 mg nicht mehr. Bei der 2. Festigung wurde nach 20 Passagen eine relative Festigkeit, nach 30 Passagen eine absolute Festigkeit gegen Solganal erzielt. D. h. im ersten Falle wirkte die Dosis tolerata bei starker Infektion nicht mehr, zuletzt war sie aber auch bei schwacher Infektion unwirksam.

Die maximale Festigkeit behielt der Stamm ein Jahr bei, in abgeschwächter Form war sie noch 19 Monate nachweisbar.

3. In vitro gefestigte Syphilisspirochäten von AKATSU und NOGUCHI.

3 Kulturstämme von *Spirochaeta pallida*, ein Stamm von *Spirochaeta microdentium* und eine Kultur von *Spirochaeta refringens* wurden in flüssigem Medium — auf festem Medium gelangen solche Versuche nicht — an Salvarsan und Neosalvarsan, HgCl_2 und Jod in Form der LUGOLSchen Lösung gewöhnt. Die Konzentration der Arzneimittel wurde langsam gesteigert und bei der 14tägigen Überimpfung wurde nach 3—4 Monaten, d. h. in der 6.—8. Passage, die maximale Festigkeit erzielt. Man muß sie als die maximale bezeichnen, weil eine Gewöhnung an stärkere Konzentrationen nicht möglich war. Der Grad der Gewöhnung war ziemlich hoch, besonders bei Sublimat und LUGOLScher Lösung, indem die Pallidastämme von ersterem 35—70mal stärkere Konzentrationen, von letzterer 80—100fach stärkere Konzentrationen vertrugen. An die Salvarsane gelang nur eine Gewöhnung bis zur 5fachen Dosis. In giffreiem Medium nahm die Festigung allmählich wieder ab und nach 6 Passagen in normalem Medium war die ursprüngliche Empfindlichkeit wieder hergestellt.

Anhang:

Arzneifeste Ruhramöben.

Es ist nur ein derartiger Stamm bekannt, den HALAWANI beschrieben hat. Er hat die *Entamoeba histolytica* in Kultur an Emetin gewöhnt und zwar wählte er von 4 untersuchten Stämmen denjenigen, der an sich relativ resistent war und in der Mehrzahl der Fälle durch 1:20 000 Emetinchlorhydrat abgetötet wurde. Als Nährboden benutzte er Rinderserum für den festen und Ringeriweißlösung für den flüssigen Anteil unter Zusatz kleiner Stärkemengen. Das Emetin wurde der flüssigen Phase zugegeben. Eine 2. Versuchsreihe wurde in rein flüssigem Medium angestellt. Wachstum des Amöbenstammes in langsam gesteigerten Emetinkonzentrationen, von 1:400 000 angefangen, führte dazu,

daß der Stamm nunmehr in 1: 20 000, später sogar in 1: 15 000 und 1: 10 000 üppig wuchs, während der normal weitergezüchtete Stamm sicher abgetötet wurde. Kürzer dauernde Passagen, von 1: 140 000 ausgehend, führten zu schwächeren Gewöhnungsgraden. Mit der Festigung ging eine Verkleinerung der Amöben von 18—30 μ auf 14, zum Teil sogar auf 8 μ einher. In flüssigem Medium blieben die gefestigten Amöben noch in einer Konzentration von 1: 50 000 am Leben, während der normale Stamm noch in 1: 200 000 in 3 Tagen abgetötet wurde. DOBELL und LAIDLAW war eine Festigung gegen Emetin, d. h. eine Steigerung über die Konzentration 1: 50 000, nicht gelungen.

III. Übersicht über arzneifeste Bakterien.

1. Coli-, Typhus-, Paratyphusgruppe.

a) *Arsenfester Paratyphusstamm von MARKS.* Die Gewinnung dieses Stammes ist im allgemeinen Teil bereits mitgeteilt. Die Gewöhnung des Stammes erfolgte auf festem Nährboden, ausgehend von einer Einzelkoloniekultur, die ursprünglich noch bei einem Zusatz von 1: 27 000 arseniger Säure wuchs, binnen 3 Jahren aber an eine 8fach stärkere Konzentration nämlich 1: 3500, gewöhnt wurde. Wie schon erwähnt, war der arsenfeste Stamm auch 3fach weniger empfindlich gegenüber Arsenophenylglycin und Phenolarsenoxyd, gegenüber Antimon war sogar eine 40fache Empfindlichkeitsverminderung erzielt. In Gegenwart des Arsens gewachsene Keime waren unbeweglich und zeigten auch eine Verminderung und Verkürzung der Geißeln, eine Modifikation, die mit der Festigung an sich nicht eng verbunden ist, da sie ebenso wie die etwas plumpere Gestalt des Bakteriums auf normalem Nährboden bald wieder normalen Verhältnissen Platz machte. Auffällige Wachstumsveränderungen zeigt die Entwicklung auf Endoagar. Die Kolonien sind zum Teil weiß, zum Teil rot, zum Teil gemischt. Durch Auslese konnte man schließlich nur farblos wachsende, also normale Kulturen erhalten. Der maximal feste Stamm wuchs auf Endo überhaupt sehr spärlich und zeigte Coliglanz. Bei einem bestimmten Stand der Festigkeit war die Eigenschaft des Stammes, Traubenzucker zu spalten, verlorengegangen (1: 15 000 arsenige Säure). Auf das Verhalten der Agglutination wurde schon hingewiesen. Die spezifische Flockbarkeit durch Schweinepestserum sank von 1: 16 000 auf 1: 100, während Paratyphus B-Serum, das den Ausgangsstamm bis 1: 100 flockte, auf den festen Stamm stärker, nämlich in der Konzentration 1: 800 wirkte. Die Dauer der Festigkeit war verschieden, je nach der Stärke; ein gegen 1: 8000 arsenige Säure fester Stamm war nach 46 Passagen wieder normal, der gegen 1: 4000 gefestigte war nach 90 Passagen noch nicht wieder zu normalem Verhalten zurückgekehrt.

b) *Carbolfester Colistamm von ALTMANN und RAUTH.* Im Rahmen größerer Untersuchungen über serologisch nachweisbare Variationen beschreiben die Untersuchungen die Gewöhnung von Colistämmen, die auf Carbolagar von den anfänglichen Konzentrationen 1: 1000—1500 an eine Verdünnung 1: 800 gewöhnt wurden. Es wurde Wert darauf gelegt, daß die Stämme kulturell besonders auch im Hinblick auf die Üppigkeit des Wachstums, sich normal verhielten. Die maximale Gewöhnung wurde nach 6 Wochen erreicht. Sie waren serologisch stark verändert, indem sie mit Kaninchenserum des Ausgangsstammes überhaupt keine Komplementbindung mehr gaben, während andererseits ein Carbol-

stammantiserum nur mit den Carbolstämmen, und nicht mit dem Ausgangsstamm reagierte. Halbfeste Stämme reagierten mit beiden Seren und liefern auch Antisera, die mit beiden Stämmen reagieren. Bei der Zerlegung eines halbfesten Stammes in mehrere Kulturen erhält man Stämme die nur mit dem Serum des Ausgangsstammes, solche, die nur mit dem Serum eines Carbolstammes und schließlich Kulturen, die mit beiden reagieren. Die Untersucher erwähnen auch analog ausgefallene Untersuchungen durch Gewöhnung der Stämme an arsenige Säure bzw. an Brillantgrün.

c) *Chininfester Typhus- und Paratyphusstamm von HAENDEL und BAERTHLEIN.* Die Ausgangskulturen vertrugen von salzsaurem Chinin 1:1900 (Paratyphus) bzw. 1:2500 (Typhus) und wurden durch ganz allmähliches Hochtreiben der Konzentrationen, wobei flüssige und feste Kulturen zur Anwendung kamen, in 1½ Jahren (Paratyphus) an 1:135, bzw. 2 Jahren (Typhus) an 1:88 gewöhnt. Die Festigkeit erstreckte sich auch auf Chinin hydrobromic., Chinin bisulfuric. und Äthylhydrocuprein. Bei Übergang auf giffreie Nährböden ging die Festigkeit allmählich wieder zurück, schwand aber in der Beobachtungszeit nicht völlig. Die Stämme zeigten auf Nährböden leichte Änderungen in der Koloniebildung, z. B. beim Typhusstamm eine schärfere Differenz zwischen hellen und trüben Kolonien, beim festen Paratyphusstamm traten kleine, trübe, perlmutterartig irisierende Kolonien auf, die aber bald wieder helle glattrandige Kolonien abspalteten. Obwohl die Begeißelung sich nicht änderte, war die Beweglichkeit der festen Stämme verloren. Grundsätzliche Unterschiede im immunologischen Verhalten traten nicht auf, nur bei vergleichender Prüfung der festen und normalen Stämme mit Seren von Normalstämmen und Chininstämmen zeigten sich verschiedene Grade der Mitagglutination oder Übergreifen der Komplementbindung. Auf die festen Stämme griffen die Chininimmunsera des Typhus- und des Paratyphusstammes deutlich stärker über als normale Sera. Virulenz und Giftigkeit der an Chinin gewöhnten Stämme war deutlich geringer.

d) *Malachitgrünfeste Colistämme von SEIFFERT.* Die Colistämme waren an 10fach stärkere Konzentrationen von Malachitgrün gewöhnt als sie normalerweise vertrugen. Das wesentliche Moment dieser Untersuchungen liegt aber in dem kulturellen Verhalten der festen Stämme. Ähnlich wie bei MARKS zeigte sich ein besonderes Verhalten auf Endoagar, indem die festen Stämme farblos oder höchstens rötlich, jedenfalls ohne typischen Coliglanz wuchsen. Bei längerer Bebrütung traten allerdings auch immer rote Kolonien auf, die in weiteren Generationen auch rot bleiben, während die farblosen Kolonien immer weiter rote abspalteten. Während sonst die festen Stämme und ihre auf dem Endoagar offenbar werdenden Modifikationen morphologisch und kulturell die normalen Eigenschaften von Colikulturen hatten, zeigte eine rotwachsende Modifikation des festen Stammes II Vergärung von Rohrzucker. Dieser auffallende Befund wurde durch Versuche mit Einzelkulturen bestätigt. Der Stamm behielt diese Eigenschaft dauernd bei. Agglutinatorische Unterschiede zwischen festen und normalen Stämmen bestanden nicht.

e) *Sublimatfeste Stämme von JUNGBLUT.* Im Rahmen seiner Untersuchung über arzneifeste Bakterienstämme hat JUNGBLUT je einen Stamm von Typhus- und Shiga-Ruhrbacillen an Sublimat gewöhnt. Die ursprüngliche Empfindlichkeit des Typhusstammes lag bei 1:100 000, des Ruhrstammes bei 1:500 000, doch kamen in beiden Fällen Schwankungen vor. Die Festigung der Typhus-

bacillen erfolgte langsam; nach 17 Passagen wuchsen die Keime in 1:25 000 und zwischen der 30. und 40. Passage war als Endwert 1:20 000 erreicht. Später wurde auch auf sublimathaltigen Nährböden der Stamm überempfindlich und wuchs nur bei 1:200 000—300 000. Der Ruhrstamm war am schwersten zu festigen; nach 20 Passagen wurde erst die 4fache Konzentration vertragen und nach 30—40 Passagen 1:50 000 erreicht. Die Festigkeit blieb aber gut erhalten. Auf Silbernitrat reagierten beide Stämme normal, gegenüber Phenol war der sublimatfeste Ruhrstamm überempfindlich. Morphologische und kulturelle Veränderungen wurden nicht beobachtet; auch serologisch (Agglutination) waren keine erheblichen Unterschiede vorhanden. Die Fällbarkeit durch Metalle (Sublimat 1:20; $MgSO_4$) zeigte erst nach 3monatiger Aufbewahrung deutliche Unterschiede der Stämme. Der feste Stamm war stärker ausflockbar und bot, besonders bei dem Magnesiumsalz ein Optimum bei einer bestimmten mittleren Konzentration, deren Stärke aus der Veröffentlichung nicht zu ersehen ist. Über gleichartige Versuche bei Choleravibrionen wird im folgenden Abschnitt berichtet.

f) *Farbstoffeste Colistämme von SARTORIUS.* SARTORIUS erwähnt umfangreiche Versuche, die er mit dem Plattenverfahren mit 6 verschiedenen Farbstoffen und je 2 Coli-, 2 Paratyphus B- und je einem Typhus- und Paratyphus A-Stamm vorgenommen hat. Die Versuchsanordnung erwies sich nicht als günstig, mit Ausnahme von Brillantgrünagar, an den sämtliche Stämme für eine Konzentration von 1:800 angepaßt wurden. SARTORIUS sieht in dieser Festigung nur einen Beweis „für die Möglichkeit einer Festigung durch einseitige gesteigerte Leistung“. Er hat dann in farbstoffhaltiger Bouillon nach dem Prinzip des Entwicklungshemmungsversuches unter Zwischenschaltung von Agarpassagen nach 24 und 48 Stunden gefestigt und hat schließlich einen Colistamm gegen 3 zu solchen Versuchen besonders geeignete Farbstoffe in je 17 Passagen gefestigt. Es waren dies Thioninblau GO, Capriblau GO und Methylengelb H. Wie in vielen derartigen Versuchen schritt die Festigung unregelmäßig fort und erreichte auch nicht erhebliche Grade. Gegen Capriblau war nur eine geringe Gewöhnung erzielt, die beiden anderen Farbstoffe waren gegen die doppelte Konzentration unempfindlich. Eine vergleichende Auswertung der 3 festen Stämme gegen die verschiedenen Farbstoffe ergab, daß die Festigkeit gegen Methylengelb zwar auf Thioninblau und Capriblau übergreift, aber nicht umgekehrt. Dagegen war der Thioninblaustamm auch gegen Capriblau unempfindlich und umgekehrt.

g) *Farbstoffeste Stämme von KAWAI.* Der Untersucher hat einen Colistamm und einen Typhusstamm gegen verschiedene Farbstoffe, besonders aus der Reihe der Triphenylmethanfarbstoffe (Brillantgrün, Krystallviolett, Chrysoidin) gefestigt, und zwar 18—23 Passagen, einen Colistamm durch 99 Passagen. Die Festigung des Typhusbacillus wurde nur in 19 Passagen gegen Krystallviolett durchgeführt. Mit der Hauptfestigung war regelmäßig eine stärker oder schwächer ausgebildete Nebenfestigkeit gegen die anderen Triphenylmethanfarbstoffe festzustellen, von denen nur das Fuchsin und Auramin eine Ausnahme machten. Die Festigkeit wurde bei Coli leichter erhalten und blieb länger bestehen (28 Passagen auf giftfreiem Medium) als bei Typhus. Gegen Phenol verhielten sich die festen Stämme normal, gegen Methyleneblau waren die gegen Krystallviolett und Chrysoidin gefestigten Colistämme gleichfalls unterempfindlich.

Serologische Untersuchungen mit Agglutination, Präcipitation und Komplementbindungsreaktion zeigten bei den farbstofffesten Stämmen keine wesentlichen Abweichungen von dem normalen Stamm; die Eigenschaft der Keime, auf farbstoffhaltigen Nährböden morphologische Veränderungen zu erwerben, wird auch bei festen Stämmen beobachtet. Ebenso zeigen die festen Stämme Veränderungen der Kohlehydratspaltung, am stärksten B. Coli. Die Gasbildung ist bei mehreren Zuckerarten (Galactose, Glukose, Lactose, Lävulose, Mannit und Maltose) vermindert, selten dagegen die Säurebildung. Am stärksten beeinträchtigt die Festigkeit gegen Krystallviolett das Zuckerspaltungsvermögen.

h) *Malachitgrünfeste Colistämme von KAPPUS.* KAPPUS verfügte über 7 gegen Malachitgrün in Bouillon nach dem Prinzip der Entwicklungshemmung entwicklungsfest gewordene Colistämme. Der Gang der Festigung bei einem dieser Stämme ist näher mitgeteilt und wird in der nebenstehenden Tabelle 30 wiedergegeben. Der Stamm war etwa 200mal weniger empfindlich als normal und, wie der Autor angibt, konnte er durch mehr als 100 Passagen seine Stämme gegen Malachitgrünkonzentrationen festigen, die 2—3 Zehnerpotenzen über der normalen, gerade noch unwirksamen Dosis lagen. Auf das Ziel dieser Untersuchungen, die Unterscheidung von Entwicklungsfestigkeit und Abtötungsfestigkeit ist im allgemeinen Teil schon eingegangen. Durch reine Auslese unter Zugrundelegung von Desinfektionsversuchen gelang eine Festigung nicht, da diese nur bei Vermehrung der Keime unter dem Einfluß des Desinfektionsmittels zustandekommt. Daher sind auch die entwicklungsfesten Keime im ruhenden Zustand, d. h. wenn durch niedrige Temperatur oder nährstoffarmes Medium ein Wachstum verhindert wird, gegenüber der abtötenden Wirkung des Malachitgrüns empfindlich.

i) *Sublimatfester Stamm von Pneumobacillus FRIEDLAENDER von TRAMBUSTI.* TRAMBUSTI hat auf flüssigen Nährböden den FRIEDLAENDER-Stamm, der von Sublimat 1:15 000 gerade nicht mehr beeinflusst wurde, durch vorsichtige Steigerung des Sublimatgehalts des Nährbodens von 1:40 000 ab bis an 1:2000 gewöhnt. Solange der Stamm in diesem Nährboden zur Entwicklung kam, war er auch pathogen für Mäuse.

k) *Metallsalzfeste Coli- und Typhusstämmen von ZIEGLER und DÖRLE.* Die Festigung der Stämme wurde auf festen Nährböden durchgeführt, und

Tabelle 30. Festigung von B. coli gegen Malachitgrün. (Nach KAPPUS.) Stamm H. I. G. 1924.

I. Datum	II. M.-G.-Menge auf 10 ccm	III. Wachs- tum	IV. Farbe
19. 3.	2 gtt 1 : 1 000	++++	ggg
24. 3.	4 gtt 1 : 1 000	+++	ggg
3. 4.	5 gtt 1 : 1 000	+++	ggg
12. 4.	6 gtt 1 : 1 000	+++	ggg
19. 4.	8 gtt 1 : 1 000	+++	ggg
28. 4.	1 gtt 1 : 100	+++	ggg
5. 5.	1 gtt 1 : 50	+++	ggg
12. 5.	1 gtt 1 : 20	+++	ggg
19. 5.	4 gtt 1 : 20	+++	ggg
26. 5.	8 gtt 1 : 20	+++	ggg

Die erste Spalte gibt das Datum der Überimpfung, die zweite Spalte die angewandte Malachitgrünkonzentration auf 10 ccm Bouillon in Tropfen an. In der dritten Spalte ist die Intensität des Wachstums vermerkt, in der vierten Spalte wird die Farbe beschrieben, d. h. wie weit sich der Abbau des Malachitgrüns vollzogen hat. Der Vermerk ggg bedeutet, daß die grüne Farbe vollständig verschwunden ist und die Kulturen orangegelb geworden sind. Die Keime und das ausgefallene Malachitgrün bildeten zusammen einen starken graugelben Niederschlag.

zwar durch Zusatz von Metallsalzlösungen, die von 0,01% bzw. 0,005% bei Kupfersalzen bis zu 1% bzw. 0,8% gesteigert wurden. Die Anpassung an die starken Konzentrationen war nach 17 Passagen erreicht. Als Kupfersalze wurden angewandt CuCl_2 , CuSO_4 und Cu-Glykokoll. Mangansalze, und zwar Manganchlorid und Mangansulfat interessieren hier nicht, weil sie gar keinen entwicklungshemmenden Effekt besaßen. Als Silbersalz wurde AgNO_3 von 0,05%—0,15% gesteigert; in 10 Passagen trat keine Gewöhnung ein. Ebenso wurde keine Festigung gegen Goldsalze erzielt. 17 Passagen der Stämme auf Nährböden mit Cerium, Beryllium und Platinsalzen führten zu keiner Gewöhnung, auch gegen Cadmiumsalze war die Festigung nur angedeutet. In einer weiteren Versuchsreihe werden Gewöhnungen an Vanadinacetat, Antimonarseniat, Wismutkaliumjodid, Wismutnatriumjodid und Aurumkaliumchlorat beschrieben, deren Konzentration von 0,01—0,72% bei Zusatz im Verhältnis 1 : 10 zum Agar gesteigert wurde. 19 Passagen wurden durchgeführt bis zu der angegebenen maximalen Konzentration, bei der die Kontrollen überhaupt nicht mehr und die gewöhnten Stämme ganz gut wuchsen. Die Virulenz, geprüft bei einigen gefestigten Colistämmen, zeigte ein wechselndes Verhalten; Kupfersulfatstämme waren noch virulent, ein Stamm von Wismutnährboden und Goldsalznährboden tötete die Mäuse nicht mehr. Das bedeutungsvollste Moment dieser Festigungen ist, wie oben erwähnt, die Möglichkeit, durch Waschen der Agarabschwemmungen mit Kochsalzlösung die Festigkeit aufzuheben. Einen etwas schwächeren Effekt hatte das Waschen mit Natriumthiosulfatlösung.

2. Vibrionen.

a) *Farbstoffeste Cholerasträmme von SHIGA.* Die Festigung des Cholerastrammes wurde gegen verschiedene Farbstoffe (siehe Tabelle 31) nach der Methode des Entwicklungshemmungsversuchs durchgeführt und ergab, wie aus der Tabelle leicht zu ersehen ist, relativ schnell eine erhebliche Unempfindlichkeit gegen

Tabelle 31. Farbstofffestigungen von *V. cholerae* (nach SHIGA).

Gene- ration	Verdünnung der Farbstoffe				
	Methylenblau	Neumethylen- blau	Äthylviolett	Tetraäthyl- diamidoperhydrol + Diäthyl- paratoluidin	Trypaflavin
I	333 000	200 000	700 000	500 000	250 000
II	166 000	33 000	200 000	125 000	70 000
III	50 000	20 000	100 000	70 000	25 000
IV	25 000	10 000	50 000	50 000	12 000
V	25 000	7 000	30 000	33 000	12 000
VI	25 000	5 000	25 000	25 000	10 000
VII	20 000	5 000	20 000	16 000	3 000
VIII	16 000	5 000	12 000	16 000	3 000
IX	16 000	5 000	10 000	16 000	3 000
X	16 000	5 000	7 000	16 000	3 000
XI	16 000	5 000	7 000	16 000	3 000
XII	16 000	5 000	7 000	16 000	3 000

die festigenden Agenzien. Die Gewöhnung ging anfangs rasch vor sich, in späteren Stadien erwähnt SHIGA eine Verlangsamung und gelegentlich sprungartige Entwicklung der Festigkeit. Das Ergebnis der Spezifitätsprüfung, die im gekreuzten Versuch gegen die verschiedenen Farbstoffe durchgeführt wurde, ist auf der Tabelle 32 enthalten, die erkennen läßt, daß im allgemeinen eine Spezifität deutlich ausgeprägt ist, daß aber ein gewisses unspezifisches Übergreifen vorkommen kann. Das Übergreifen auf nahe verwandte Substanzen, z. B. die Methylenblaukörper, ist ohne weiteres verständlich. SHIGA beschreibt auch das Vorhandensein einer Abtötungsfestigkeit. Ob hier ein Gegensatz zu den Untersuchungen von REICHENBACH und KAPPUS besteht, läßt sich nicht sicher sagen, da die Methode des Abtötungsversuchs nicht bekannt ist. Gegen baktericides Immunserum waren die Stämme noch normal empfindlich. Über die Dauer der Festigkeit wird angegeben, daß die Stämme im Beginn der Festigkeit ziemlich labil waren, während die maximal festen Kulturen sich nach 25 Passagen auf gewöhnlicher Bouillon nicht änderten.

Tabelle 32. Spezifitätsprüfung der farbstoffesten Vibrionen (nach SHIGA).

Feste Stämme durch	Verdünnung der Farbstoffe ¹									
	Methylenblau		Neumethylenblau		Trypaflavin		Äthylviolett		Tetraäthyl-diamido + Diäthyl-toluidin	
Methylenblau	16 000	20	20 000	10	125 000	2,4	166 000	4,2	200 000	1,2
Neumethylenblau	20 000	12,5	5 000	40	125 000	2,4	256 000	3,0	200 000	1,2
Trypaflavin	200 000	1,6	100 000	2,0	3 000	100	125 000	5,5	100 000	2,5
Äthylviolett	250 000	1,0	166 000	1,2	300 000	1,0	7 000	100	50 000	5,0
Tetraäthyl-diamido-perhydrol- + Diäthyl-p-toluidin	125 000	2,6	166 000	1,2	125 000	2,0	16 000	4,2	16 000	16
Ausgangsstamm	330 000	1,0	200 000	1,0	300 000	1,0	700 000	1,0	250 000	1,0

b) *Arzneifeste Stämme von Vibrio Nasik nach YOKOTA.* Diese Stämme sind im allgemeinen Teil schon näher beschrieben, der Verlauf der Festigung und das Ergebnis der Spezifitätsprüfung ist auf den Tabellen 18 und 19 wiedergegeben. Der erreichte Festigkeitsgrad, der bei längerer Ausdehnung der Versuche nicht mehr gesteigert werden konnte, war verschieden hoch. Gegen Trypaflavin, Pyoktanin war die Festigkeit ziemlich stark, die gewöhnlichen Stämme vertrugen eine 32fache Dosis, der Methylenblaustamm nur eine 16fache, der Eucupinstamm eine 8fach stärkere Konzentration. Die Spezifitätsprüfung ergab, wie oben ausgeführt ist, eigentlich recht verwirrende Ergebnisse, so daß der Autor unter Berücksichtigung des Umstandes, daß der Trypaflavin- und Pyoktaninstamm auffallende kulturelle Änderungen zeigte, die Gewöhnung nicht als

¹ Die ersten Zahlen geben die geringste, ein Wachstum noch ermöglichende Farbstoffverdünnung an, die in der zweiten Kolonne beigefügten den Grad der Festigung gegenüber dem Ausgangsstamm.

eine Arzneifestigkeit im engeren Sinne ansprach. Die kulturelle Änderung bestand in einem besonders zarten Wachstum mit sehr distinkten hämolytischen Höfen, so daß die Kolonien wie diejenigen von hämolytischen Streptokokken aussahen. Auch auf den früher gegen Eucupin gefestigten Nasikstamm, den YOKOTA mitteilt, ist im allgemeinen Teil schon hingewiesen; er hatte seine unspezifische Festigkeit, die im stärksten Maße auch auf Methylenblau, Krystallviolett und Trypaflavin übergriff, über 3 Jahre beibehalten, die anfänglich verlorene hämolytische Fähigkeit aber zum Teil wiedergewonnen.

c) *Sublimatfester Cholerastamm von JUNGBLUT.* Der Normalstamm wuchs bei einer Konzentration von 1 : 200 000 und wurde nach 30—40 Passagen an 1 : 10 000 Sublimat gewöhnt. Im Beginn der Festigkeit spielte bei den schwächeren Konzentrationen die spezifische Überempfindlichkeit nach SCHNABEL (siehe später) eine gewisse Rolle und auch im weiteren Verlauf der Festigkeit traten sehr erhebliche Schwankungen auf, obgleich die Festigung noch relativ schnell erfolgte. Bei weiterer Züchtung in sublimathaltiger Bouillon ging die Festigung wieder verloren, nach 60 Passagen wirkte wieder 1 : 100 000 Sublimat. Gegen Phenol war der Stamm überempfindlich, gegen Silbernitrat normal empfindlich. Nach 3 Monaten auf normalem Medium war der Stamm gegen Sublimat wieder normal empfindlich. Die Agglutination durch ein Choleraserum war nicht wesentlich verändert; gegenüber dem Titer 1 : 20 000 des Normalstammes lag der des festen Stammes bei 1 : 10 000. Die Metallsalzfällungen und die Säureagglutination ergaben keine wesentlichen Abweichungen vom normalen Stamm.

d) *Krystallviolett fester Cholerastamm von KAWAI.* Analog den oben geschilderten Coli- und Typhusbacillenfestigungen wurde auch ein Cholerastamm durch 22—99 Passagen durch Krystallviolett an diesen Farbstoff gewöhnt, und zwar an die etwa 50—100fache Konzentration. Die Festigkeit griff auf Brillantgrün und in schwächerem Ausmaß auch auf Methylenblau über, während die Empfindlichkeit gegen Fuchsin, Auramin, Chrysoidin und Phenol nicht verändert war. Serologisch waren die festen Stämme nicht verändert, die Virulenz wurde nicht geprüft, Zuckerspaltungsvermögen und Gasbildung waren abgeschwächt.

3. Milzbrand.

a) *Arzneifeste Stämme von KOSSIAKOFF.* Außer einigen hier weniger interessierenden Saprophyten (*Subtilis* und *Thyrotrix*) hat KOSSIAKOFF auch einen Stamm von Milzbrandbacillen an Borax, Borsäure und Sublimat gewöhnt. Er bediente sich dazu der Entwicklungshemmungsmethode in flüssigem Medium, fing mit schwachen Konzentrationen an und erzielte gewisse, nicht sehr erhebliche Gewöhnungsgrade. Bei Borax und Borsäure mit ihrer an sich schwachen Wirkung war auch die Gewöhnung nicht erheblich. Im 1. Falle wurde eine Gewöhnung von der Konzentration 1 : 250 an 1 : 143 erreicht, im 2. Falle von 1 : 167 an 1 : 125. Bei Sublimat wurde mit einer Konzentration 1 : 40 000 angefangen, der Stamm wuchs normalerweise noch bei 1 : 20 000, nach der Gewöhnung in 1 : 14 000.

b) *Arsenfester Stamm von DANYSZ.* Auch hier handelt es sich nicht um eine Festigung stärkeren Grades. Arsenige Säure wurde bei schwach saurer Reaktion der Nährbouillon zugesetzt und als Testkeim das besonders empfindliche Vaccin I

gewählt. In größeren Reihen abgestufter Sublimatkonzentrationen hat der Keim normalerweise je nach der Konzentration des Arsens ein unterschiedliches Verhalten. Bei den Konzentrationen 1 : 5000—10 000 beobachtet man eine leichte Wachstumshemmung, bei 1 : 1430—3333 eine Wachstumssteigerung, von 1 : 500—1250 gehen die Keime zugrunde, nicht infolge direkter Abtötung, sondern wie DANYSZ annimmt, infolge Steigerung der Autolyse und erst bei 1 : 400 und mehr findet Abtötung statt. Die Gewöhnung äußert sich lediglich darin, daß die verschiedenen Optima dieser 4 Zonen sich nach dem Gebiet stärkerer Konzentrationen verschieben. Kulturell zeigt sich eine Veränderung durch ein starkes Schleimbildungsvermögen der Kolonien, das auch morphologisch durch starke Schleimhüllen der einzelnen Bakterienindividuen oder Verbände zum Ausdruck kommt.

Auch TRAMBUSTI hat einen Milzbrandstamm gegen Sublimat gefestigt; Einzelheiten darüber waren aber in der Literatur nicht mitgeteilt.

c) *Salvarsanfester Stamm von KÖHNE.* Die Festigung wurde im Entwicklungshemmungsversuch gegen Salvarsan durchgeführt. Die ursprüngliche Empfindlichkeit des Stammes war derart, daß 1 : 800 000 noch völlig hemmte, in 1 : 1 000 000 die erste schwache Entwicklung auftrat. Durch 28 Passagen in Salvarsanbouillon wurde der Stamm so weit gefestigt, daß er bei der Konzentration 1 : 500 000 noch wuchs, in 1 : 400 000 aber nicht mehr. Eine Prüfung der Festigkeit im Tierversuch ließ sich infolge der hohen Virulenz dieses Stammes (Stamm SOBERNHEIM), der durch Salvarsan überhaupt schlecht zu beeinflussen war, nicht durchführen.

d) *Krystallviolett-fester Stamm von KAWAI.* 99 Passagen auf krystallviolett-haltigem Nährboden führten nicht zu einer Herabsetzung der Empfindlichkeit, jedoch war die Virulenz herabgesetzt. Ebenso bestand eine Verminderung des Sporenbildungsvermögens.

4. Arzneifeste Stämme von Schweinerotlauf.

a) *Sublimatfester Stamm von TRAMBUSTI.* Durch Gewöhnung im Entwicklungshemmungsversuch wurde der Stamm von der normalen Empfindlichkeit bei der Konzentration 1 : 15 000 an die Verdünnung 1 : 8000 gewöhnt. Bemerkenswert ist, daß schon ganz schwache Sublimatkonzentrationen (1 : 20 000) die Pathogenität des Stammes für Mäuse vollkommen aufhoben.

b) *Salvarsanfester Stamm von KÖHNE.* Der Stamm, der normalerweise durch eine Konzentration von 1 : 500 000—1 : 1 000 000 noch in der Entwicklung gehemmt wurde, war nach 41 Passagen durch Salvarsanbouillon (Konzentration nicht angegeben) soweit an dieses Agens gewöhnt, daß er in 1 : 200 000 noch wuchs, in 1 : 100 000 nicht mehr. Eine morphologische Veränderung war nicht zu verzeichnen, auch die Virulenz war erhalten und erlaubte eine Prüfung der in vitro erworbenen Festigkeit auch im Tierversuch. Dabei zeigte sich, daß der gewöhnnte Stamm durch etwa 3 mg Salvarsan intravenös nicht anders einflußt wurde als der normale Stamm.

5. Sublimatfester Stamm von Hühnercholera nach TRAMBUSTI.

Eine Gewöhnung von Hühnercholera an Sublimat ist nur in ganz geringem Umfange gelungen. Bei vorsichtiger Steigerung der Konzentrationen wurde eine Gewöhnung von 1 : 40 000 an 1 : 30 000 erreicht.

6. Arzneifeste Kokken.

a) **Staphylokokken.** 1. *Phenol- und sublimatfester Stamm von REGENSTEIN.* Durch Züchtung in Phenolbouillon gewann REGENSTEIN einen Stamm, der nicht ganz doppelt weniger empfindlich gegen Phenol war. Er hatte seine Farbstoffbildung verloren und behielt bei 14tägiger Weiterzüchtung seine erworbenen Eigenschaften bei. Von Interesse ist hier die Spezifitätsprüfung, die ein Übergreifen auf Kresol und Zincum sulfocarbonicum, dagegen eine normale Empfindlichkeit gegenüber 2wertigen Phenolen, Alkohol und Formaldehyd zeigte. Viel schwerer gelang eine Sublimatfestigung, zu deren Erzielung erhebliche methodische Schwierigkeiten zu überwinden waren. Schließlich wurde der Stamm von 1 : 35 000 an 1 : 20 000 gewöhnt und war gleichfalls herabgesetzt empfindlich gegenüber Quecksilberbromid nud Quecksilbercyanat.

2. *Feste Stämme von ABBOTT.* 2 Staphylokokkenstämme, die an Sublimat, Phenol und konzentrierte Sodalösung gewöhnt wurden, und durch Verlängerung der Einwirkungszeit in zahlreichen Passagen eine recht hohe Resistenz erwarben, sind bemerkenswert durch die biologischen Veränderungen, die mit der Giftgewöhnung einhergingen. Im Gegensatz zu den Minusvariationen, die viele giftgewöhnte Stämme darbieten, beschreibt der Untersucher eine Steigerung der Farbstoffbildung und ein bis zum 100fachen gesteigertes Verflüssigungsvermögen für Gelatine. Die Stämme waren nicht mehr agglutinabel, ein mit ihnen gewonnenes Kaninchenserum agglutinierte aber die Ausgangsstämme. Das Zuckerspaltungsvermögen und die Pathogenität waren nicht verändert; die auf den gifthaltigen Nährböden gewonnenen Eigenschaften gingen auf normalen Medien wieder verloren.

3. *Vuzinfeste Staphylokokkenstämme von MAYEDA.* Die Gewöhnung an Vuzin wurde an 4 Kulturen von hämolytischen Staphylokokken in der Weise vorgenommen, daß nach 24stündiger Einwirkung von Konzentrationen 1 : 5000 bis 1 : 20 000 bei Zimmertemperatur Subkulturen in festen und flüssigen Nährböden angelegt wurden, und diese nach 24stündiger Bebrütung einer neuerlichen Vuzineinwirkung unterworfen wurden. Dabei wiederholte MAYEDA noch einmal die zuletzt ertragene maximale Konzentration und setzte gleichzeitig eine stärkere und eine schwächere Konzentration an. Mit diesem Verfahren gelang ihm eine Gewöhnung der Staphylokokken an mindestens die $2\frac{1}{2}$ fach stärkere Vuzinkonzentration. Bei einem Stamm wurde eine Gewöhnung an 6fach, bei einem zweiten Stamm sogar an eine 10fach stärkere Vuzinkonzentration erzielt bei 12 Passagen durch Vuzinnährböden. Einige der Stämme wurden gleichzeitig unterempfindlich gegenüber Sublimat, auch wiesen die Kulturen eine Verminderung der hämolytischen Fähigkeit und der Gelatineverflüssigung auf. Entsprechend der nur geringen Wirksamkeit von Vuzin auf Staphylokokken war auch das Verhalten der nicht mit Vuzin behandelten Kontrollen etwas schwankend und im Laufe der Fortzüchtung wiesen auch diese einen gewissen Empfindlichkeitsverlust auf. Auf eine gewisse sprunghafte Entwicklung der Festigkeit und gelegentliche Resistenzverluste macht MAYEDA, wie die meisten anderen Autoren, die sich mit der Festigung von Bakterien beschäftigen, gleichfalls aufmerksam.

4. *Methylenblaufester Staphylokokkenstamm von JUNGEBLUT.* Die Festigung des *Staphylococcus aureus* verlief, wie der Autor angibt, äußerst unregelmäßig.

Normalerweise wuchs der Stamm noch bei Zusatz von 0,1 ccm einer 2%igen wässerig-alkoholischen Methylenblaulösung zu 10 ccm Bouillon unter Entfärbung des Methylenblaus. Nach wenigen Passagen war der Stamm an eine 3—4fach stärkere Methylenblaudosis gewöhnt. Diese Gewöhnung ging in den folgenden Passagen wieder verloren und machte sogar einer Überempfindlichkeit Platz. Erst nach Überwindung dieses Stadiums stieg die Festigkeit langsam an und konnte in 30 Passagen bis zur 6fachen Methylenblaudosis gesteigert werden, um dann plötzlich wieder abzusinken. Dabei war nicht nur die Empfindlichkeit gegen Methylenblau, sondern auch gegen Phenol und Vuzin erhöht. Auf der Höhe der Festigung waren die Staphylokokken gegen Sublimat gleichfalls überempfindlich, gegen Phenol normal empfindlich. Das Gelatineverflüssigungsvermögen war verlangsamt, ebenso das hämolytische Vermögen, während die Reduktionsfähigkeit gegenüber Methylenblau nur in geringem Umfange verändert, und zwar gesteigert war. Dagegen war die Säureproduktion auf Milchezuckernährboden verringert. Die verschiedenen Fällungsversuche, wie sie der Verf. bei seinen festen Stämmen angewandt hat (vgl. z. B. Typhus und Coli), ergaben keine charakteristischen Ausschläge.

5. *Rivanol- bzw. trypaflavinfeste Stämme von LAQUEUR, SLUYTERS und WOLFF.* Die Autoren benutzten eine ungewöhnliche Art der Festigung, indem sie Staphylokokken in einer Bouillon mit Rivanol 1 : 100 000 bzw. Trypaflavin 1 : 200 000 züchteten und aus diesen Kulturen täglich auf Agar abimpften, diese Kulturen 10 Tage aufbewahrten und frische Subkulturen im Reagensglasversuch (Entwicklungshemmung) mit dem Normalstamm verglichen. Die Empfindlichkeit des Normalstamms lag bei der Konzentration 1 : 75 000. Die Ergebnisse waren verschieden, je nachdem die Stämme aus der Rivanolbouillon oder der Trypaflavinbouillon gewonnen waren. In der Rivanolbouillon waren die Stämme nach 19 Tagen bereits deutlich unempfindlich gegen Trypaflavin, aber auch nach 23 Tagen noch nicht gegen Rivanol. Schneller trat eine Gewöhnung an Trypaflavin ein. Nach 4 Tagen Aufenthalt in Trypaflavinbouillon wuchs der Stamm schon bei einer Konzentration 1 : 25 000, nach 55 Tagen bei 1 : 10 000, nach 59 Tagen bei 1 : 5000. Dabei trat eine Verminderung der Rivanolempfindlichkeit nicht auf.

6. *Metallsalz feste Stämme von ZIEGLER und DÖRLE.* Die Festigung wurde analog den bei Typhus- und Colibacillen geschilderten Versuchen (siehe III, I, k) und auch mit denselben Metallsalzen durchgeführt und dabei gegen die Kupfersalze eine erhebliche Festigkeit erzielt (0,8—0,9% Kupfersalz). Eine Gewöhnung gegen Mangan-, Silber-, Gold-, Cerium-, Beryllium- und Platinsalze gelang nicht, auch gegen Cadmiumsalze war die Gewöhnung nur angedeutet. Auf der anderen Seite konnte man gegen Vanadium-, Antimonarseniat, Wismutkalium- und Wismutnatriumjodid sowie an Aurumkaliumchloratum in 16—19 Passagen bis zu einem Zusatz von 0,27% der Metallsalze die Resistenz steigern. Auch bei den Staphylokokken ließ sich durch Auswaschen mit Kochsalzlösung, viel weniger gut mit Natriumthiosulfatlösung die Festigkeit wieder aufheben. Die gegen Kupfer und Wismutkaliumjodid gefestigten Stämme waren noch virulent für Mäuse, die an die Vanadium-, Antimonverbindung und an Wismutnatriumjodid gewöhnten Keime zeigten eine abgeschwächte Virulenz für Mäuse.

7. *Trypaflavin feste Stämme von BURKE, ULRICH und HENRIE.* Die Untersucher hatten festgestellt, daß schon ein ganz kurzfristiges Wachstum in sehr

dünnen Trypaflavinlösungen die Empfindlichkeit von *Staphylococcus albus* gegenüber dem Farbstoff herabsetzt. Von 2 Kolonien ausgehend, die auf Trypaflavinagar 1:180 000 gewachsen waren, gewannen sie durch eine nicht näher mitgeteilte Zahl von Passagen einen Stamm, der noch Trypaflavin 1:1500 vertrug. Die Festigkeit ging im Laufe der Zeit wieder verloren. Der feste Stamm war nicht spezifisch fest, sondern auch unempfindlich gegen Gentianaviolett geworden und ebenso war ein an Gentianaviolett gewöhnter Stamm von *Staphylococcus albus* unempfindlich gegen Trypaflavin.

Tabelle 33. Zahl der Rivanolpassagen und Stärke der Lösungen.

Streptokokkenstamm	Zahl der Serumbouillonpassagen mit Rivanol			Gesamtzahl der Rivanolpassagen
	1 : 640 000	1 : 160 000	1 : 80 000	
45	6	2	16	24
116	6	—	18	24
120	6	—	18	24
73	2	1	5	8
142	3	—	5	8
137	—	2	6	8

b) **Hämolytische Streptokokken.** 1. *Rivanol- und trypaflavinfester Stamm von JUNGBLUT.* Die Versuche sind mit dem bekannten Laboratoriumsstamm *Streptococcus ARONSON* angestellt, der in 10%iger Pferdeserumbouillon gezüchtet wurde und im Entwicklungshemmungsversuch durch Trypaflavin 1 : 200 000 bzw. Rivanol

1 : 80 000 beeinflusst wurde. Die Festigung gegen Trypaflavin gelang leicht, sie setzte schnell ein und war nach 60 Passagen maximal. Der Stamm wuchs bei Trypaflavin 1 : 2000. Der gegen Trypaflavin gefestigte Stamm war auch fest gegen Rivanol, seine Virulenz für Mäuse war herabgesetzt. Er behielt bei

Tabelle 34.

Streptokokkenstamm	Zahl der Rivanolpassagen	Abtötende Konzentration des Rivanols bei dem	
		Normalstamm	Rivanolstamm
45	12	1 : 320 000	1 : 40 000
116	24	1 : 160 000	1 : 40 000
120	24	1 : 160 000	1 : 40 000
142	8	1 : 160 000	1 : 40 000
137	8	1 : 80 000	1 : 40 000
73	8	1 : 320 000	1 : 40 000

Fortzüchtung in giftfreier Bouillon seine Festigkeit bei und verlor sie auch bei Mäusepassage nur in geringem Ausmaße. Anders verlief die Festigung gegen Rivanol. Erst nach 40 Passagen waren die 1. Anzeichen von Festigkeit vorhanden, nach 70 Passagen wuchs der Stamm bei 1 : 50 000 bis 1 : 25 000. Übereinstimmend mit den Befunden LAQUEURS und seiner Mitarbeiter bei *Staphylokokken* trat die begleitende Festigkeit gegen Trypaflavin schon viel früher auf. Nach 10 Passagen

war der Rivanolstamm schon unempfindlicher gegen Trypaflavin als der entsprechende Trypaflavin Stamm. Gegenüber Sublimat und Phenol waren die beiden gegen die Acridin Farbstoffe gefestigten Stämme normal empfindlich. Der Rivanolstamm blieb wie der Trypaflavin Stamm in normaler Bouillon (10 Passagen) fest und büßte nach Mäusepassage — auch hier war die Virulenz abgeschwächt — seine Festigkeit etwas ein. Morphologisch waren beide Stämme insofern verändert, als sie enorm lange Ketten bildeten und im Grampräparat ungleichmäßige Färbung und kolbenförmige Anschwellungen der Endglieder erkennen ließen. Die Säureproduktion in Milchzuckerbouillon war herabgesetzt,

besonders beim Trypaflavinstamm, die Hämolyse besonders gegenüber Pferdeblut verlangsamt, die Fällbarkeit durch gesättigte Lösung von Magnesiumsulfat, Rivanol 1 : 1000, Trypaflavin 1 : 200 deutlich herabgesetzt. Der trypaflavinfeste Stamm wurde durch ein mit Streptococcus ARONSON hergestelltes agglutinierendes Kaninchenserum nicht mehr agglutiniert; d. h. er reagierte nur noch auf eine Serumkonzentration 1 : 100, während der Ausgangsstamm und der Rivanolstamm noch durch 1 : 10 000 agglutiniert wurden.

2. *Rivanolfeste Stämme von SCHNITZER.*
Die Gewöhnung der Streptokokken an Rivanol erfolgte im Entwicklungshemmungsversuch und führte bei den 6 geprüften Stämmen relativ schnell zu einer maximalen, d. h. durch weitere Rivanolpassagen nicht mehr steigerebaren Unempfindlichkeit. Die vorhergehenden Tabellen 33 und 34 zeigen den Gang der Festigung und die erzielten Unempfindlichkeitsgrade, die das 2fache bis höchstens 8fache der ursprünglichen Empfindlichkeit betragen. Die Spezifitätsprüfung, die gegen Vuzin, Trypaflavin und die homologe Isoamylverbindung des Rivanols durchgeführt wurde, zeigte, daß gegenüber dem chemisch andersartigen Vuzin die festen Stämme sich normal verhielten. Auch gegenüber Trypaflavin war nur bei 2 Stämmen, wie Tabelle 35 erkennen läßt, eine übergreifende Festigkeit zu beobachten. Auffallend war aber vor allem, daß die homologe Isoamylverbindung die rivanolfesten Stämme auch in fast normaler Weise beeinflusste, ein Verhalten, das sich mit Erfahrungen, die bei protozoischen Erregern gewonnen sind, kaum in Einklang bringen läßt. Dazu kommt, daß bei allen Stämmen die Virulenz, gemessen an der tödlichen Dosis bei intraperitonealer Infektion oder an der minimalen Phlegmonendosis bei subcutaner Injektion erheblich vermindert war. Dadurch näherten sich diese Befunde den Beobachtungen von MORGENROTH und SCHNITZER, SCHNITZER und AMSTER, daß Rivanol die Eigenschaft

hat, die Virulenz der Streptokokken teils mit, teils ohne Hämolyseverlust herabzusetzen und daß mit dem Hämolyseverlust zwangsläufig der Virulenz- und Empfindlichkeitsverlust einhergeht. In diesen Vorgängen sehen wir ein Äquivalent der Arzneifestigkeit, eine Resistenzerhöhung durch biologische Entwertung („degradation“ der englischen Autoren) und tragen daher auch bei diesen Stämmen Bedenken, sie als echt arzneifest anzusehen.

Tabelle 35. Vergleichende Reagensglasversuche mit den normalen und mit den rivanolbehandelten Stämmen gegen Isoamyl-Rivanol, Vuzin und Trypaflavin.

Streptokokkenstamm	Zahl der Rivanolpassagen	Rivanol		Isoamyl-Rivanol		Trypaflavin		Vuzin	
		Normalstamm	Rivanolstamm	Normalstamm	Rivanolstamm	Normalstamm	Rivanolstamm	Normalstamm	Rivanolstamm
45	12	1 : 320 000	1 : 40 000	1 : 160 000	1 : 160 000	1 : 160 000	1 : 160 000	1 : 40 000	1 : 40 000
116	13	1 : 160 000	1 : 40 000	1 : 160 000	1 : 160 000	1 : 160 000	1 : 80 000	1 : 20 000	1 : 40 000
120	14	1 : 160 000	1 : 40 000	1 : 160 000	1 : 160 000	1 : 160 000	1 : 80 000	1 : 20—40 000	1 : 20 000
73	8	1 : 320 000	1 : 40 000	1 : 320 000	1 : 160 000	1 : 640 000	1 : 80 000	1 : 40 000	1 : 40 000
142	4	1 : 160 000	1 : 40 000	1 : 320 000	1 : 160 000	1 : 160 000	1 : 80 000	1 : 40 000	1 : 40 000
137	4	1 : 80 000	1 : 40 000	1 : 320 000	1 : 160 000	1 : 320 000	1 : 80 000	1 : 40 000	1 : 40 000

3. *Goldfeste Streptokokken.* FELDT erwähnt, daß ihm eine Festigung von hämolytischen Streptokokken in vivo gegen Gold (Solganal) in Versuchen, die sich über 40 Passagen erstrecken, nicht gelungen ist. Ich selbst habe (noch unveröffentlicht) einen hämolytischen Streptococcus in gleichfalls etwa 40 Passagen in der Maus gegen eine dem Triphal nahestehende Goldverbindung maximal gefestigt. Der Stamm war fest gegen alle bekannten Goldverbindungen, wurde aber von spezifisch wirksamen Acridinfarbstoffen (Allgemeininfektion) noch beeinflußt.

e) **Pneumokokken.** 1. *Die in vivo gegen Optochin gefestigten Pneumokokkenstämme nach MORGENROTH und KAUFMANN.* Die Gewinnung dieser Stämme ist schon im allgemeinen Teil (vgl. Tabelle 12 und 13) geschildert. Wie schon dort erwähnt, handelt es sich um die erste und eine der wenigen überhaupt bisher bekannten Festigungen von Bakterien gegen ein Chemotherapeuticum in vivo. Über die weiteren biologischen Eigenschaften der Stämme, die, wie die Tierversuche lehren, bezüglich Virulenz noch echte Pneumokokken waren, ist nichts bekannt.

2. *Optochinfester Pneumokokkenstamm von KÖHNE.* KÖHNE beschreibt kurz eine gleichfalls in vivo durchgeführte Festigung eines Pneumococcus gegen Optochin, wozu er wie MORGENROTH und KAUFMANN nur 4 Mäusepassagen brauchte. Der so gewonnene Stamm war auch in vitro unempfindlich, und zwar wuchs er nach 2 Mäusepassagen in einer Optochinkonzentration 1 : 100 000, nach 3 Mäusepassagen in 1 : 10 000. KÖHNE hat auch 2 Pneumokokkenstämme in vitro nach dem Verfahren des Entwicklungshemmungsversuchs gegen Optochin gefestigt. In einem Fall konnte die Festigung nur bis zur Konzentration 1 : 200 000 bei einer Normalempfindlichkeit von 1 : 600 000 gesteigert werden, wozu 6—8 Passagen notwendig waren. Besonders auffallend verhielt sich ein 2., auch wahrscheinlich dem Typ I zugehöriger Stamm. Dieser Keim war von vornherein optochinunempfindlich (Wachstum in Optochinbouillon 1 : 3000), verlor nach 4 Passagen diese Unempfindlichkeit und konnte nun, ausgehend von der Konzentration 1 : 100 000, durch 14 Passagen in Optochinbouillon bis zur 200fachen Dosis gefestigt werden. Die so erworbene Festigkeit ging in Tierpassagen nicht mehr verloren. Als morphologische Änderung wird die Bildung längerer, stark gewundener Ketten erwähnt, die sich aber auf normalem Nährboden bald wieder verliert. Auch auf Hämoglobinagar war das Verhalten des festen Stammes bezüglich der Aufhellung des Nährbodens nicht ganz typisch. Der in vitro unempfindliche Stamm wurde *im Tierversuch durch Behandlung mit Optochinbase noch beeinflußt.*

3. *Optochinfester Stamm von TUGENDREICH und RUSSO.* Die Festigung dieses Pneumokokkenstammes, die nach der Methode des Desinfektionsversuches mit 2stündiger Einwirkung des Optochins in wässrigem Medium durchgeführt wurde, ist schon mehrfach erwähnt worden und der Verlauf des Versuches auf Tabelle 14 dargestellt. Die Empfindlichkeit des Stammes ging von der Konzentration 1 : 50 000, die beim Ausgangsstamm gerade noch wirkte, zurück bis auf 1 : 400 und ließ sich bei Fortsetzung der Versuche nicht steigern. Der Stamm war auch *absolut unempfindlich im Tierversuch.*

4. *Optochinfeste Pneumokokkenstämme von LEWY.* LEWY hat den Versuch von TUGENDREICH und RUSSO nachgebildet und wie auf Tabelle 15 gezeigt wurde, gelang ihm in 16 Passagen eine stetig zunehmende Abtötungs- und Ent-

wicklungsfestigkeit des Stammes 9 zu erzielen. Bis zu diesem Zeitpunkt war der Stamm noch virulent — wenn auch etwas schwächer als der Ausgangsstamm — und gallelöslich. Nach 3 weiteren Passagen verlor er vollkommen die Virulenz, das Kapselbildungsvermögen und war, da auch kulturell auf Blutagar sein Wachstum in sehr zarten Kolonien durchaus streptokokkenähnlich war, nicht mehr als Pneumococcus anzusprechen.

LEWY hat daher (vgl. Tabelle 16 und 16a) nach dem Verfahren des Entwicklungshemmungsversuchs und unter regelmäßiger Zwischenschaltung von Mäusepassagen einen 2. Stamm gefestigt, der nun noch in mehr als 80fach stärkeren Optochinkonzentrationen sich entwickelte, die volle Virulenz und alle biologischen Eigenschaften des Pneumococcus beibehielt und auch nach 83 Tagen bei 2tägigen Umimpfungen und Tierpassagen die Festigkeit nicht verlor. Ein solcher Stamm war uns damals wichtig, um in größerem Umfang Spezifitätsprüfungen durchzuführen. Die Ergebnisse dieser Versuche sind im allgemeinen Teil schon behandelt und in den Tabellen 20a und 20b wiedergegeben. Es zeigt sich darin, daß die Festigkeit nur auf das Chinin und Hydrochinin, nicht aber auf die höheren Homologen übergreift. Auch die entsprechenden Chinatoxine wirken auf den festen Stamm genau wie auf den normalen und ebenso verhält sich eine auf Pneumokokken in vitro gut wirksame Verbindung aus der Reihe der 9-Aminoacridine. Hier hat die Untersuchung des arzneifesten Stammes unzweifelhaft klärend auf den Wirkungscharakter des Optochins gewirkt und die schon früher vermuteten Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung in der Reihe der Chinaalkaloide bestätigt.

5. *Optochinfeste Pneumokokkenstämme von JUNGEBLUT.* JUNGEBLUT hat 2mal in größeren zeitlichen Abständen Pneumokokken gefestigt. Die Ausgangsempfindlichkeit seines zuerst untersuchten Stammes war 1 : 100 000, sie wurde nach 9 Passagen auf 1 : 10 000, und schließlich auf 1 : 2000 herabgesetzt. Allerdings zeigte auch der Normalstamm im Laufe der täglichen Überimpfung geringe Rückgänge der Empfindlichkeit. Auf festen Nährböden (Optochinblutagar) gelang die Festigung nicht. Fortzüchtung auf optochinfreien Nährböden und Tierpassagen fanden nicht oder nur in ganz geringem Umfange statt, die Virulenz war leicht vermindert. Gegen Sublimat, Chinin und Galle verhielt sich der feste Stamm normal, wenn auch ein leichter Rückgang der Chininempfindlichkeit zu verzeichnen war. Die Fällungsversuche, die mit Optochin (10%ig) und heiß gesättigten Lösungen von Calciumchlorid, Sublimat, Ferrosulfat, Zinksulfat, Ammonsulfat und mit 10%iger Chininlösung durchgeführt wurden, ergaben eine geringere Fällbarkeit des festen Stammes. Die Säureagglutination zeigte eine Verschiebung der optimalen Ausfällung nach der alkalischen Seite, die Säureproduktion des festen Stammes in Lactosebouillon war normal. Eine Änderung des serologischen Typus trat nicht ein.

4 Jahre später hat JUNGEBLUT noch einmal eine Optochinfestigung eines Typ I-Pneumococcus beschrieben, der durch 30—50 Passagen gegen eine 10fache Optochinkonzentration gefestigt wurde. Hier kommt der Untersucher durch die Prüfung der Virulenz, der Säurebildung und Peroxydbildung zu dem Schluß, daß die Optochinfestigkeit nicht mit wesentlichen biologischen Änderungen des Stammes einhergehen muß. Wichtig ist die Tatsache, daß normale und feste Stämme gleiche Mengen Optochin aus einer Optochinlösung absorbieren können. Ferner gelang es, in 7 von 23 diesbezüglichen Versuchen durch Zusatz

von Kulturfiltrat des optochinfesten Stammes zu Optochinbouillonkulturen des normalen Stammes die Resistenz gegenüber Optochin vorübergehend zu steigern.

6. *Optochinfester Stamm von ASH und SOLIS-COHEN.* Diese Schnellfestigung gegen Optochin ist auf Tabelle 17 dargestellt. Über die sonstigen Eigenschaften des so gewonnenen Stammes ist nichts bekannt, bemerkenswert ist nur die Tatsache, daß eine Chininfestigung bei dem Stamm nicht gelungen ist.

7. *Metallsalzfester Pneumococcus von ZIEGLER und DÖRLE.* Bezüglich der Technik und der benutzten Metallsalze kann auf die im Abschnitt Typhus-Colibacillen bzw. Staphylokokken mitgeteilten Angaben verwiesen werden. Wie bei diesen eben genannten Keimen gelang auch bei den Pneumokokken eine Gewöhnung, die besonders bei den Kupfersalzen erheblich war. Die Virulenz wurde nur bei einem Stamm, und zwar der 17. Passage in Kupfersulfatlösung geprüft und erwies sich hier als herabgesetzt. Auswaschungsversuche wurden nur in kleinerem Umfange durchgeführt und zeigten nach kurzfristigem Wachstum (12 Stunden) eine Reversibilität der Gewöhnung durch Waschung in Kochsalzlösung.

8. *Campherfeste Pneumokokken nach ROSENTHAL und STEIN.* Die Untersucher hatten bei ihren Heilversuchen mit Campher schon aus den dabei vorkommenden Unregelmäßigkeiten auf die Möglichkeit einer sehr schnellen Festigung geschlossen und haben diese dann auch leicht nachweisen können. Sie bedienten sich dazu des campherempfindlichen Stammes BOEHNCKE: eine mit 0,5 ccm 10%igem Campheröl subcutan behandelte Maus wurde nach 2 Stunden mit Pneumokokken infiziert, war am nächsten Tage krank und starb nach einer zweiten, gleichartigen Behandlung. Von ihr wurde auf eine gleichartig vor- und weiterbehandelte Maus direkt übertragen und ebenso nach deren Tod auf eine dritte. Der Stamm war nunmehr völlig resistent gegen Campher, behielt aber seine spezifische Empfindlichkeit für Optochin unverändert bei.

7. Arzneifeste Tuberkelbacillen.

In der Literatur wird mehrfach eine Festigung von Tuberkelbacillen gegen arsenige Säure erwähnt, die BENARIO und RUPPEL durchgeführt haben. Nähere Einzelheiten über diese Festigung sind nicht mehr zu ermitteln. Neuerdings haben ZIEGLER und DÖRLE Festigungsversuche an Tuberkelbacillen auf Eiernährböden versucht. In einer Versuchsreihe wurde 0,01%ige Kupferglykokollösung im Verhältnis 1 : 10 zugesetzt. In 2 Passagen wird eine Wachstumssteigerung der Kulturen auf Kupfernährböden vermerkt. Ein Versuch mit Zusatz einer 0,05%igen Lösung von Aurum-Kaliumchloratum verlief ergebnislos, da kein Wachstum eintrat. Der 3. Versuch wurde unter Zusatz einer 0,01%igen Lösung von Manganchlorid vorgenommen; soweit sich aus der Angabe der Autoren („die auf diese Nährböden verimpften Tuberkulosekulturen blieben 6 Wochen unverändert“), ersehen läßt, trat kein Wachstum ein, die nach 6 Wochen weiter geimpften Keime wuchsen nicht auf normalem, sondern nur auf dem manganhaltigen Nährboden langsam an.

8. Serumfeste Bakterienstämme.

Im Rahmen dieser Arbeit kann nicht die spontan vorkommende Serumfestigkeit behandelt werden, auch müssen die große Zahl von Arbeiten unberücksichtigt bleiben, bei denen die zur Technik der Serumfestigung gehörige

Methode kürzerer oder längerer Züchtung in Immunserum lediglich deshalb angewandt wird, um mit Hilfe dieses modifikationsfördernden, zur Dissoziation und Degradation von Keimen führende Verfahren nur zur Erzielung derart modifizierter Keime angewandt worden ist. Es sollen nur diejenigen Versuche kurz wiedergegeben werden, bei denen im Sinne einer Arzneifestigung durch die Einwirkung eines spezifischen Serums eine gegen die Wirkung gerade dieses Agens gerichtete Veränderung erfolgreich herbeigeführt wurde.

a) *Serumfester Milzbrandstamm von DANYSZ.* Ähnlich wie bei der oben geschilderten Arsenfestigung wurde Vaccin I gegen die bactericide Wirkung des normalen Rattenserums gefestigt. Die Einsaat erfolgte in ein Gemisch von Serum + Bouillon, und zwar in einem System von 20 Röhrchen, wobei mit 1 angefangen jedes Röhrchen einen Tropfen mehr Serum enthielt als das vorhergehende; in Nr. 20 war reines Serum. 12 Passagen genügten, um den Stamm an einen Serumgehalt von 11—15 Tropfen zu gewöhnen, aber 40 weitere Passagen führten erst zu einer Resistenz gegen das unverdünnte Serum. Als morphologische Veränderung wird wieder das Auftreten einer stark schleimigen Hülle erwähnt.

b) *Serumfester Typhusstamm von COHN.* Auch COHN bezeichnet wie DANYSZ seine Festigung gegen die bactericide Wirkung von Kaninchenserum als eine Immunisierung. In Bestätigung der älteren Versuche von TROMMSDORFF, die er genau nachbildet, zeigt er, daß durch Züchtung von Typhusbacillen in aktivem Kaninchenserum serumfeste Stämme erhalten werden, die nicht nur gegen die bactericide Wirkung des Kaninchenserums, sondern auch gegen andere im aktiven Zustande bactericide Normalsera (Hammel, Mensch) resistent sind. Zur Gewöhnung sind 3 Passagen nötig, bereits nach der 2. ist die Festigkeit deutlich vorhanden. Die serumfesten Typhusstämmen verloren ihre Festigkeit bei Weiterzüchtung in normaler Bouillon nur sehr langsam, schnell dagegen, wenn man sie ohne Überimpfung in Serum bei 37° aufbewahrte. Das Wesen der Serumfestigkeit wird als eine Steigerung der Resistenz gegen die bactericiden Kräfte des Serums aufgefaßt.

c) *Serumfeste Typhusstämmen von BRAUN und FEILER.* Die Typhuskulturen, die BRAUN und FEILER durch Züchtung in aktivem Kaninchenserum und in reaktiviertem Immunserum gezüchtet haben, wurden serumfest, während die in den entsprechenden inaktiven Seren gewachsenen Keime normal empfindlich gegenüber der Serumbactericidie bleiben. Die Autoren haben mehr als 100 Serumpassagen mit ihren Stämmen durchgeführt. Ein wesentlich anderes Verhalten wurde übrigens durch diese gehäuften Passagen im Vergleich zu den relativ schnell gewonnenen Stämmen nicht erzielt. TSUDA hat übrigens in anderem Zusammenhang schon erwähnt, daß eine einmalige 15- bis 20stündige Kultur in Serum zu Bactericidiefestigkeit führt. Die Stämme von BRAUN und FEILER, sowie FEILER wurden auch resistent gegen Normalsera von Meer-schweinchen, Mensch, Typhusrekonvaleszentenserum und gegen reaktiviertes Kaninchentyphusimmunserum. Die Festigkeit hielt sich in Bouillonpassagen besser als auf festen Nährböden, wo sie durch eine Passage zurückging. 8 Passagen auf Agar führen zu völligem Festigkeitsverlust, während man auf Bouillon-nährböden 50 Passagen zu dem gleichen Zweck braucht. Die in Serum gezüchteten Stämme sind morphologisch verändert und erscheinen kürzer und plumper. Für das Wachstum ist charakteristisch, daß in flüssigen Nährböden

ein Wachstum nur am Boden, ohne Trübung der Bouillon stattfindet. Die Virulenz ist nicht verändert, vor allem nicht gesteigert. Interessant ist das antigene Verhalten: durch Immunisierung mit einem serumfesten Stamm erhält man Immunsera, die bactericid gegen den Ausgangsstamm, aber nicht gegen den homologen festen Stamm wirken. Auch eine aktive Immunisierung von Meerschweinchen mit dem Ausgangsstamm gegen den serumfesten Stamm und umgekehrt ist es möglich, ein Befund, der lehrt, daß die aktive Immunität nicht auf die bactericide Serumwirkung zurückgeht. Daß die bactericidiefesten Stämme auch schwer agglutinabel werden, sei nur erwähnt; hier handelt es sich schon nicht mehr um ein reines Festigungsphänomen.

3. *Serumfester Cholerastamm von JUNGBLUT*. Der schon aus den Versuchen mit Sublimatfestigung bekannte Cholerastamm wurde in stark alkalischer Bouillon unter Zusatz steigender Mengen eines agglutinierenden Choleraserums vom Pferd gezüchtet. Die Gewöhnung trat relativ langsam ein, erst nach 30 bis 40 Passagen wuchs der anfangs stark krümelnde Stamm bei einer Konzentration von 1 : 1000 ohne stärkeres Sediment und gleichzeitig war der Agglutinationstiter von 1 : 20 000 auf 1 : 500 heruntergegangen. Die Festigung blieb bei 10 Passagen auf Drigalskiagar bestehen, morphologische und kulturelle Veränderungen traten nicht ein. JUNGBLUT macht noch auf einige physikalische Änderungen aufmerksam, so z. B., daß die für optimale Agglutination notwendige Kochsalzkonzentration 2—3mal höher ist als normal, auch bei den schon früher anlässlich der JUNGBLUTSchen Festigungen erwähnten Fällungsversuche mit Lösungen von Metallsalzen oder organischen Fällungsmitteln zeigt der agglutininfeste Stamm im allgemeinen eine leichtere Flockbarkeit.

Zusammenfassung zu III. Die bisher in der Literatur bekannten Festigungen oder Giftgewöhnungen von Bakterien der verschiedenen Arten zeigen übereinstimmend: 1. daß solche Gewöhnungen meist unschwer zu erzielen sind und 2. daß sie abhängig sind von Wirkungsgrad und *Wirkungsmechanismus* des benutzten Agens. Man vergleiche dazu als Beispiele die Festigungen gegen Optochin bei Pneumokokken oder Malachitgrün bei Coli mit den Ergebnissen der Versuche, bei denen Sublimat, Phenol, Borsäure oder minder wirksame Farbstoffe (Capriblau, Methylengelb und ähnliche) zur Festigung der Keime gewählt worden waren. Es sei auch nochmals hingewiesen auf die Versuche KAWAIS, in denen die Festigkeit gegen hochwirksame Chemotherapeutica der Triphenylmethanfarbstoffreihe nicht übergriff auf die schlecht wirksamen (Fuchsin, Auramin) und es sei erinnert an ähnliche Befunde LEWYS mit optochin-festen Pneumokokken, auf welche chemisch variierte, ihrer spezifischen Wirkung beraubte Chinaalkaloide normal wirkten. Es läßt sich danach wohl behaupten, daß grundsätzlich wie bei den Protozoen auch bei den Bakterien Arzneifestigungen möglich sind. Sie tragen immer dann das charakteristische Gepräge echter Arzneifestigkeit (maximale Resistenz; chemische Spezifität; Fehlen eingreifender biologischer Variation), wenn Chemotherapeutica, d. h. spezifisch wirksame Körper auf die entsprechenden Erreger zur Einwirkung gelangen. In diesen Fällen läßt sich auch in gewissen Umfange eine chemische Deutung der bei der Spezifitätsanalyse erhaltenen Werte vornehmen. Man kann diese Deutung noch fruchtbar erweitern, wenn man über das Chemische hinaus eine *Spezifität des Wirkungsmechanismus* annimmt, ein Gedankengang, der sich

vielleicht früher oder später auch bei der Deutung der Erscheinungen an arzneifesten Protozoen Eingang verschaffen wird. Damit würde man der Tatsache gerecht werden, daß das Bakterienprotoplasma weit mehr als die höher differenzierte Protozoenzelle chemischen Einwirkungen zugänglich ist und daß der größere „Streuungskegel“, den Chemotherapeutica gegenüber Bakterien im allgemeinen haben (während z. B. Trypanosomenrassen auch in ihrer Empfindlichkeit „spezialisiert“ sind), auch in einer weniger scharfen Spezifität der Festigkeit zwangsläufig zum Ausdruck kommt. Eine Sonderstellung nimmt wiederum das Optochin ein, bei dem auch der Festigungsversuch regelmäßig zu charakteristischen, chemisch eindeutigen Resultaten führte. Von den beiden anderen Gruppen, von denen wir auch in vivo nachweisbare hohe Spezifität gegenüber bestimmten Keimen, nämlich den hämolytischen Streptokokken, kennen, den Nitroacridinfarbstoffen und den Goldverbindungen ist erst für die letzteren eine Festigung bekannt, die spezifischen Charakter besitzt.

Bei den optochinfeinsten Pneumokokken sind auch Stämme bekannt, die — im Sinne strenger Anforderung — als einzige Veränderung die Unempfindlichkeit gegen das festigende Agens zeigen. Leichtere Variationen im biologischen Verhalten wird man wohl auch sonst beim Festigungsprozeß mit in Kauf nehmen müssen. Wenn dagegen infolge der höheren Labilität der bakteriellen Krankheitserreger tiefgreifende Zustandsänderungen der Virulenz, der Gestalt, des Wachstums, des Stoffwechsels und serologischen Verhaltens als unvermeidbare Begleiterscheinung einer Giftgewöhnung auftreten, dann scheint es geboten, solche hochgradig veränderten Stämme nicht als echt arzneifest anzusehen. Es fehlt ihnen dann auch das wesentlichste Merkmal, um dessentwillen die Arzneifestigkeit als erkenntnisbildende Methode geschaffen ist, die chemische Spezifität. Man hat dann die hier wiederholt beschriebenen Stämme vor sich, deren unspezifische Resistenzsteigerung keinem ordnenden Prinzip mehr zugänglich ist.

IV. Arzneiüberempfindlichkeit von Mikroorganismen, besonders von Bakterien (SCHNABEL).

Im Verlaufe von Arzneifestigungen ist gelegentlich — bei Trypanosomen selten (vgl. Tabelle 5a), bei Spirochäten (FELDT) und Bakterien häufiger — ein paradoxes Verhalten zumal im Beginn der Festigung zu bemerken, nämlich eine gewisse Überempfindlichkeit der Erreger. In der Literatur sind diese Erscheinungen kaum vermerkt, aber die kurzen Notizen über Schwankungen und sprunghaftes Verhalten im Versuchsverlauf sind vielleicht zum Teil auf diese im allgemeinen recht flüchtigen Phänomene zu beziehen. Ausdrücklich erwähnt wird z. B. die höhere Empfindlichkeit nach der Einwirkung von Vuzin auf Gasbrandbacillen von BIELING. Diesen Befunden wurde wohl deshalb wenig Beachtung geschenkt, weil die Annahme nahelag, daß die durch vorhergehende Behandlung geschwächten Organismen der wiederholten Einwirkung leichter erliegen. Erst SCHNABEL und seine Mitarbeiter haben gezeigt, daß diese Überempfindlichkeit ein spezifisches, regelmäßig zu reproduzierendes Phänomen ist, das von der Stärke der zur Wirkung gelangenden Konzentration des Giftes abhängig ist.

SCHNABELS anfängliche Beobachtungen erhielten durch eine Mitteilung von RICHET, BACHRACH und CARDOT ihre bestimmte Richtung. Diese Untersucher hatten Milchsäurebacillen in Lösungen von Thalliumnitrat 1: 100 000, 1: 10 000,

1:1000 monatelang gezüchtet, übertrugen dann die Keime in Nährböden mit 2:1000 Thalliumnitrat und bestimmten das Milchsäurebildungsvermögen. Es zeigte sich, daß die in den stärkeren Giftlösungen gewachsenen Bacillen mehr Milchsäure bildeten als normal, während die in den schwachen Konzentrationen gewachsenen Keime eine verminderte Milchsäurebildung aufwiesen. Die ersteren wurden daher als überempfindlich (anaphylaktisch), die letzteren als gefestigt angesehen. Auch in Sublimatlösung (16 mg pro Liter) ist nach anfänglicher Gewöhnung eine solche Überempfindlichkeit zu erzielen.

SCHNABEL hat zum Nachweis der Überempfindlichkeit sich vornehmlich seines kurzfristig arbeitenden, sehr empfindlichen Verfahrens der Reduktionshemmung von Methylenblau bedient. Die Einwirkung des Giftes auf die Keime erfolgte im Entwicklungshemmungsversuch mit 24stündiger Einwirkung, die in den verschiedenen abgestuften Konzentrationen gewachsenen Keime wurden dann im Reduktionshemmungsversuch unter Hinzufügung des betreffenden Agens auf ihre Empfindlichkeit geprüft, nachdem im Vorversuch die Dosis minima reducens ermittelt worden war.

In dieser Weise wurden eine Reihe von Pneumokokken gegen Optochin ausgewertet, wobei sich „2—3 von der Norm verschiedene Empfindlichkeitszonen“ erkennen ließen. Hauptsächlich läßt sich die Zone festigender Konzentrationen, die bei 1:500 000—800 000 liegt, abgrenzen von der Zone der Überempfindlichkeit hervorrufenden Konzentrationen (1:5 000 000—30 000 000). Diese Überempfindlichkeit beruht nicht auf Keimschädigung, sie trat gegenüber Phenol nicht hervor, wohl aber in einigen Fällen bei Chinin und wird von SCHNABEL sehr treffend als eine „plastische Spezifität“ bezeichnet. Ihr entgegen steht als öfters nachweisbare 3. Zone eine unspezifische — also wohl auf Keimschädigung beruhende — Überempfindlichkeit bei den in den stärksten Optochinkonzentrationen gerade noch gewachsenen Pneumokokken. Auch mit einem nicht spezifisch gegen Pneumokokken gerichteten Mittel, dem Formaldehyd, hat SCHNABEL Überempfindlichkeit von Pneumokokken hervorgerufen, und zwar lagen die sensibilisierenden Konzentrationen bei 1:80 000—320 000. Die Überempfindlichkeit griff auf Optochin, nicht aber auf Phenol über. Sicher einer der interessantesten Versuche in dieser Richtung ist von SCHNABEL und KASARNOWSKY beschrieben. Sie behandelten mit Pneumokokken infizierte Mäuse intraperitoneal mit schwachen — unwirksamen — Optochinmengen (1:1000, 1:5000, 1:10 000), züchteten die Keime nach 3, 5, 7 und 24 Stunden aus dem Blut der Mäuse und prüften die Empfindlichkeit dieser Keime im Entwicklungshemmungsversuch gegen Optochin und Sublimat. Ein parallel durchgeführter Reagensglasversuch ergab Überempfindlichkeit im Entwicklungshemmungsversuch nach 24stündiger Einwirkung von 1:30 000 000 Optochin. Der Tierversuch zeigte mehrere Besonderheiten: Überempfindlich waren Kulturen, die nach 3 Stunden aus einer mit 1:1000 Optochin behandelten Maus stammten, ferner solche, die nach 3 Stunden aus den Mäusen mit 1:5000—10 000 Optochin gewonnen waren. Diese Überempfindlichkeit war nach 5 und 7 Stunden nicht nachweisbar, jedoch wurde nach 24 Stunden bei den mit Optochin 1:5000—10 000 behandelten Tieren maximale Überempfindlichkeit festgestellt. Die gerade noch hemmend wirkende Konzentration lag bei 1:1 000 000, während der Stamm aus der unbehandelten Kontrolle nur durch 1:50 000 noch beeinflußt wurde. Dagegen war die nach 24 Stunden aus der mit 1:1000 behandelten Maus

gewonnene Kultur etwas gefestigt. Die Überempfindlichkeit war spezifisch und griff nicht oder nur minimal auf Sublimat über. Außer bei Pneumokokken gelingt eine Überempfindlichkeit, wie SCHNABEL in Reagensglasversuchen der oben geschilderten Art gezeigt hat auch bei Staphylokokken. Er bediente sich hier als sensibilisierenden Mittels des Sublimats und fand als wirksame Konzentrationen 1 : 20 000 000—1 : 2 000 000 000, während stärkere Konzentrationen festigend wirkten. Die Überempfindlichkeit griff auf andere Metalle z. B. AgNO_3 über, aber nicht auf Phenol oder Optochin. Die Versuche mit Coli- und Ruhrbacillen (SHIGA-KRUSE) zeigten bei Behandlung der Keime mit Sublimat Überempfindlichkeit und Festigung nur andeutungsweise.

JUNGEBLUT hat im Verlauf seiner Festigungsversuche die Interferenz der Überempfindlichkeit wiederholt erwähnt, auch ich habe an anderem Orte mitgeteilt, daß bei der Festigung von Pneumococcus 9 (siehe Tabelle 15) bei bestimmten schwachen Konzentrationen auch Überempfindlichkeit im Entwicklungshemmungsversuch festzustellen war. Es waren gleichfalls 3 Zonen zu erkennen, und zwar eine solche der festigenden Wirkung, bei den Konzentrationen 1 : 50 000—100 000, 2. eine neutrale, die Keime unbeeinflußt lassende (1 : 400 000—2 000 000) und 3. eine empfindlichkeitssteigernde Zone im Bereich der Verdünnungen 1 : 12 000 000—20 000 000. SCHNABEL hat seiner Zeit angenommen, daß Überempfindlichkeit und Festigkeit in bestimmten Beziehungen zu einander stehen. Ich glaube, daß diese Beziehungen nicht wesentlicher Art, sondern nur in der gemeinsamen Versuchstechnik begründet sind. An sich ist die Überempfindlichkeit nicht nur im Endeffekt das Gegenteil der Festigung, sondern wird auch gerade durch die zu ihrer Erzeugung notwendigen niedrigen Konzentrationen in ein ganz anderes Niveau verlegt. Daß die Überempfindlichkeit der Festigung regelmäßig vorausgeht, ist nicht zutreffend, vielmehr handelt es sich um eine Erscheinung, die das Gegenstück zu der Chemoflexion MORGENROTHS bildet und MORGENROTH hat auch eine solche Möglichkeit, wenn auch ohne experimentellen Beweis im Zusammenhang mit der Chemoflexion schon in Betracht gezogen.

C. Der Arzneifestigkeit verwandte Phänomene.

Chemische Hemmungseffekte, insbesondere das „Interferenzphänomen“.

Das methodische Prinzip der Arzneifestigkeit, die Aufhebung therapeutischer Wirkung zum Zweck der Erkennung des Wirkungsmechanismus, hat zu einer Reihe wichtiger, in den vorausgehenden Abschnitten geschilderter Erkenntnisse geführt, aber auch weitere Probleme gestellt. Obwohl die Grenzen der Erkenntnismöglichkeit mit Hilfe des Verfahrens der Arzneifestigung noch keineswegs erreicht sind, hat sich doch für die Lösung bestimmter Fragen ein weiteres Vorgehen bewährt, das mit demselben Prinzip, der Wirkungsauflösung, arbeitend, die eingreifende Veränderung des Parasiten, wie sie die Arzneifestigkeit mit sich bringt, zu vermeiden weiß. Es handelt sich um vorläufig nur an Trypanosomen eingehend bearbeitete Versuche, durch Nachweis antagonistischer Wirkungen den Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutica zu analysieren. Daß dabei chemisch wohl definierte Körper zur Anwendung kommen, konnte wohl die Hoffnung erwecken, daß man auch den Bindungsmechanismus chemisch fassen könnte, und derartige Deutungen, wie sie besonders VOEGTLIN und seine Schüler

(siehe später) vorgenommen haben, liegen tatsächlich vor. In Wirklichkeit aber sind wir von diesem Ziele noch weit entfernt und die Deutungen, die solchen Versuchen gegeben werden können, sind, wie ich früher ausgeführt habe, Arbeits-hypothesen. Es haben aber die fortgesetzten Studien auf diesem Gebiet zu Ergebnissen geführt, die zumindest den heuristischen Wert der theoretischen Formulierungen erwiesen.

Die ersten derartigen Beobachtungen stammen von MORGENROTH und ROSENTHAL und betreffen:

1. Die Hemmungswirkung des Kaliumhexatantalats.

MORGENROTH und ROSENTHAL hatten Versuche mitgeteilt, in denen durch eine kombinierte Behandlung mit dem nicht trypanoziden Kaliumhexatantalat und dem Kaliumantimonyltartrat (Brechweinstein), die trypanocide Wirkung dieses letzteren hochwirksamen Körpers aufgehoben wurde. Die quantitative und zeitliche Variierung der Kombination ergab ein ausgesprochenes Optimum der Hemmungswirkung bei einem Intervall von 6 Stunden zwischen Tantal- und Antimonbehandlung. Zu diesem Zeitpunkt war in 100% der Fälle die Brechweinsteinwirkung aufgehoben. In den ersten Stunden, sowie in den dem Optimum folgenden 48 Stunden ist, abhängig von der verwandten Brechweinsteindosis die Hemmung gar nicht oder nur in einem Teil der Fälle vorhanden. Bei gleichzeitiger Gabe von Tantalsalz mit Brechweinstein tritt eine Hemmung nur bei Injektion der Mischung ein. Bei der Deutung der Versuche wurde die in gewissem Umfange nachweisbare Entgiftung des Brechweinsteins durch Kaliumhexatantalat zwar zur Erklärung herangezogen, es zeigte sich aber, daß sie keineswegs allein für das Zustandekommen der Hemmungswirkung verantwortlich zu machen ist. Vielmehr trat eine Beeinflussung des Chemoceptorenapparats in den Vordergrund der Betrachtung. Für diese Annahme sprach nicht nur der Umstand, daß die Hemmung der chemotherapeutischen Wirkung viel ausgeprägter war als das Phänomen der Entgiftung, sondern auch daß eine fortgesetzte Behandlung von Trypanosomen in vivo mit Kaliumhexatantalat zu einer deutlichen Brechweinsteinfestigkeit führte, wie dies in einem früheren Abschnitt, S. 279 näher ausgeführt ist.

Ich habe kürzlich gleichartige Versuche, welche die Befunde von MORGENROTH und ROSENTHAL grundsätzlich bestätigen, mitgeteilt. Da sie nun eine Deutung im Sinne des im folgenden zu behandelnden Interferenzphänomens gefunden haben, soll später noch näher auf sie eingegangen werden. Hier sei noch erwähnt, daß die Hemmung des Kaliumhexatantalats sich auch auf Arsenikalien erstreckt, ein Befund, der bereits darauf hindeutet, daß die Ergebnisse solcher Versuche sich mit denen der Festigungsversuche in Einklang bringen lassen.

2. Die Hemmungswirkung der Sulphydrylverbindungen.

Die Untersuchungen von VOEGTLIN, DYER und LEONHARD, VOEGTLIN, DYER und MILLER, VOEGTLIN, DYER und LEONHARD beschäftigen sich mit der Aufhebung trypanocider Wirkung durch SH-haltige Verbindungen, z. B. Natriumthioglykolat, Thiosalicilat, Cystein und besonders reduziertem Glutathion auf die trypanocide Wirkung von Aminophenylarsinoxyd. Die Versuche wurden an Ratten angestellt, die mit *Trypanosoma equiperdum* infiziert waren, zum Teil

aber auch in Reagensglasversuchen. Die hohe trypanocide Wirkung des Arsenoxyds wird durch eine vorhergehende oder gleichzeitige Behandlung mit den Sulphydrylverbindungen erheblich gehemmt, zum Teil sogar völlig aufgehoben, allerdings, dies hängt vielleicht mit der intravenösen Gabe beider, in vivo labiler Körper zusammen, nur bei Einhaltung eines ziemlich kurzen Intervalls, mit einem Optimum von einer Minute Intervall. Schon nach 30 Minuten nimmt die hemmende Wirkung, die natürlich auch von der Konzentration der hemmenden Sulphydrylverbindung abhängig ist, deutlich ab. Bei direktem Kontakt in vitro bewirken die SH-Verbindungen eine Hemmung der sonst sehr rasch eintretenden Immobilisierung der Trypanosomen. VOEGTLIN und seine Schule bringen nun diese Erscheinungen in engen Zusammenhang mit der Entgiftung, die die Sulphydrylverbindungen und in stärkstem Maße das reduzierte Glutathion, wie auf viele andere Metalle auch auf die Arsenverbindungen, insbesondere die recht giftigen Arsenoxyde ausüben. Das Phänomen der Entgiftung erscheint als ein führendes Symptom nicht nur für den Wirtsorganismus, sondern auch für die Parasiten und imponiert daher als diejenige chemische Gruppe, an der sich infolge einer nachweisbaren Avidität die Bindung des Giftes bzw. Chemotherapeuticums vollzieht und die SH-Gruppe wurde daher als chemisch definierter Chemoceptor angesehen. Es kam dazu, daß tatsächlich in Körperzellen wie in Trypanosomenzellen Glutathion mit der Nitroprussidnatriumreaktion nachweisbar war, so daß die Deutung dieser Versuche einfach erschien in dem Sinne, daß durch das chemische Abfangen der Arsenverbindung infolge Überangebot von SH-Gruppen die therapeutische oder toxische Wirkung ausbleibt.

Es lehren aber viele Beobachtungen bei chemotherapeutischen Versuchen, daß man toxische Wirkung auf den Makroorganismus und toxische, d. h. therapeutische Wirkung auf den Mikroorganismus nicht in so enge Beziehungen zueinander setzen darf. Schon dies spricht in gewissem Sinne gegen die VOEGTLINsche Annahme; eigene Versuche, die in der gleichen Richtung lagen, führten zu der Überzeugung, daß auch die Hemmung trypanocider Wirkung durch Sulphydrylverbindungen eine andere Deutung erfordert als VOEGTLIN sie ihr gegeben hatte. Auch sie reiht sich den Beobachtungen an, die dem Interferenzphänomen von BROWNING und GULBRANSEN zugrunde liegen. Richtig ist, daß sie am Chemoceptorsystem sich abspielt, aber die SH-Verbindungen, deren wichtige Rolle im Zellstoffwechsel von diesem Einwand unberührt bleibt, können als die Chemoceptoren selbst nicht angesehen werden.

Eine Beurteilung und Deutung aller dieser Erscheinungen erlaubte

3. das Interferenzphänomen von BROWNING und GULBRANSEN.

Von den beiden bisher geschilderten Hemmungsphänomenen weicht das dritte, das Interferenzphänomen darin ab, daß eine trypanocid wirksame Verbindung, nämlich das Parafuchsin, als hemmendes Agens für andere Heilmittel wirkt. Die ersten grundlegenden Versuche von BROWNING und GULBRANSEN zeigten diesen Unterschied allerdings nicht in seinem ganzen Umfange, weil diese Versuche an parafuchsinresistenten Trypanosomen ausgeführt waren und somit die trypanocide Wirkung des Parafuchsin ausgeschaltet war. Die zuerst kaum deutbaren Versuche betrafen folgende regelmäßig darstellbare Erscheinung: Wurden Mäuse, die mit den genannten Trypanosomenstämmen infiziert waren, vor einer Trypaflavinbehandlung mit Parafuchsin gefüttert, so blieb der sonst

regelmäßig zu erzielende Heileffekt der Acridinverbindung aus. Die Wirkung des Trypaflavins war entweder völlig aufgehoben oder so stark abgeschwächt, daß einem kurzen parasitenfreien Intervall sehr schnell das Rezidiv folgte.

Aus den früheren Darlegungen des allgemeinen und speziellen Teils ist ohne weiteres ersichtlich, daß diese Beobachtungen mit den aus der Festigkeitslehre gewonnenen Vorstellungen der Chemoceptorentheorie unvereinbar waren. Gehört doch das Parafuchsin zu den parachinoiden Körpern, die einen ganz anderen Angriffspunkt besitzen sollten als die orthochinoiden Körper vom Typ des Trypaflavins. Beide Verbindungen wären nach den älteren Anschauungen

Ta -

Infektion: subkutan mit dem
subkutan 0.5 ccm/20 g (= P)

Behandlung I: a) mit Parafuchsin 1 : 500
b) „ „ „ 1 : 1000

Behandlung II: mit Trypaflavin 1 : 1000
4 Stunden

Tag	Parafuchsin					
	1 : 500		1 : 1000		1 : 5000	
	Maus 1	2	3	4	5	6
1	Jp					
3	(+) P + Tr					
4	++	++	† +++	(+)	(+) — +	(+)
5	++	† +++	—	+	++	+
7	† +++	—	—	++++	† +++	† +++
8	—	—	—	†	—	—

wegen ihrer Affinität zu verschiedenen Chemoceptoren sogar gerade für eine Kombinationstherapie geeignet. Um so erstaunlicher war die Tatsache ihrer Interferenz.

Unter der Voraussetzung, daß die Beobachtungen von BROWNING und GULBRANSEN für einen Ausbau der Chemoceptorenlehre ein wertvolles methodisches Hilfsmittel bieten, d. h. unter der Voraussetzung, daß dieses Hemmungsphänomen sich wirklich am Parasitenorganismus abspielt, habe ich mit meinen Mitarbeitern eine eingehendere Bearbeitung unter vielfacher Variierung der Versuchsbedingungen vorgenommen, um das Wesen dieses Vorgangs gerade in Beziehung auf die biologische Struktur des Chemoceptors zu untersuchen.

Die Frage, ob eine Veränderung des Wirtsorganismus (Maus) durch das Parafuchsin hervorgerufen wird, die die Wirkungsaufhebung des Trypaflavins zur Folge hat, ließ sich durch Toxizitätsversuche dahin entscheiden, daß dies höchstwahrscheinlich nicht der Fall ist. Denn — dies steht im Gegensatz zu dem Hemmungsphänomen mit Tantalat und mit Sulfhydrylverbindungen — das Parafuchsin übt keinerlei entgiftende Wirkung auf das Trypaflavin oder die später zu diesen Versuchen herangezogenen Arsen- oder Antimonverbindungen aus. Im Gegenteil, der *antagonistischen therapeutischen* Wirkung steht eine *synergistische Wirkung im Toxizitätsversuch* gegenüber (SCHNITZER). Daß auch Vorgänge im Sinne der Blockade des Reticuloendothels bei dem Interferenz-

phänomen keine Rolle spielen, hat später BRUSSIN bei der Bestätigung unserer Interferenzversuche gezeigt.

Die Hemmung des therapeutischen Effektes ließ sich ungeachtet geringfügiger Abweichungen von der ursprünglichen Anordnung BROWNINGs in jedem Falle eindrucksvoll nachweisen. An einigen charakteristischen Beispielen aus unseren großen Versuchsreihen soll im folgenden der Gang der Versuche erläutert und die daraus gezogenen Schlüsse begründet werden. Tabelle 36 zeigt die Bestätigung des Grundversuchs von BROWNING und GULBRANSEN, die an einem experimentell parafuchsinfest gemachten Trypanosomenstamm (vgl. LEWY und

belle 36.

parafuchsinfesten Stamm (= Jp).

Behandlung I: c) mit Parafuchsin 1 : 5000 } subkutan 0,5 ccm/20 g (= P).
 d) „ „ 1 : 10000 }

subkutan 0,5 ccm/20 g (= Tr).

Intervall.

Parafuchsin					
1 : 10 000		—		1 : 500	
Maus 7	8	9	10	11	12
Jp					
(+) — + P + Tr	(+) P + Tr	+	(+) Tr	(+) — + P	(+) P
+	++	0	† 0	† +++	++
++	++	0	—	—	† +++
++++	† +++	0	—	—	—
†		—	—	—	—

GUREWITSCH) vorgenommen wurde. Aus dieser quantitativen Versuchsanordnung erkennt man leicht, daß noch relativ kleine Konzentrationen von Parafuchsin die Wirkung des Trypaflavins völlig aufheben. Diese Beachtung der hemmenden Parafuchsinosis war für die weitere Ausgestaltung unserer Versuche von entscheidender Bedeutung. Die zeitlichen Verhältnisse, die gleichfalls näher untersucht wurden, ergaben das hier benutzte 4stündige Intervall als besonders geeignet. Mit Verlängerung des Intervalls wird das Hemmungsphänomen schwächer und ist auch schon nach 24 Stunden nicht ganz regelmäßig nachzuweisen. Bei gleichzeitiger Gabe von Parafuchsin und Trypaflavin (gemischt oder getrennt) trat zunächst ein Verschwinden der Trypanosomen auf, dem ein rasches Rezidiv folgte.

Eine Klärung der bei diesem Grundversuch nachweisbaren Vorgänge erschien erst möglich, als die Bedeutung der Parafuchsinfestigkeit für das Gelingen der Versuche bekannt war. Es mußte entschieden werden, ob nur ein funktionell entwertetes Parafuchsin die Hemmung von Trypaflavin hervorruft. Tabelle 37 zeigt einen analogen Versuch, der aber nicht mit dem parafuchsinfesten, sondern mit dem entsprechenden normalen Trypanosomenstamm durchgeführt war. Diese Versuche ergaben, wie das Beispiel zeigt, daß auch bei normalen, gegen beide Agentien gut empfindlichen Trypanosomen das Parafuchsin die Wirkung des Trypaflavins hemmt. Natürlich bestehen hier quantitative Unterschiede,

da nur schwache Konzentrationen des Parafuchsins zur Hemmung der Trypaflavinwirkung führen, während starke Konzentrationen verständlicherweise eine Kombinationswirkung aufweisen.

Diese Vereinfachung der Versuchsanordnung trug bereits etwas zur Aufklärung des sonst kaum deutbaren Phänomens bei. Zwei Überlegungen drängten sich sofort auf: 1. eine absolut scharfe Trennung der Angriffspunkte für Parafuchsin und Trypaflavin schien entgegen dem Ausfall des Festigungsversuches

Ta-
 Infektion: subkutan mit dem
 Behandlung I: a) mit Parafuchsin 1 : 500
 b) „ „ 1 : 2000
 c) „ „ 1 : 10000
 Behandlung II: mit Trypaflavin 1 : 1000
 4 Stunden

Tag	Parafuchsin					
	1 : 500		1 : 2000			
	Maus 1	2	3	4	5	6
1	J					
2	(+) P + Tr	(+) P + Tr	(+) P + Tr	((+)) P + Tr	(+) P	(+) P
3	krank	krank	(+)	(+)	(+) — +	+
4	†	†	+	(+)	++	+++
5	—	—	+++	++	†	†
6	—	—	†	+++	—	†
7	—	—	—	†	—	—

sich nicht aufrecht erhalten zu lassen. 2. Die „Einziehung des Chemoceptors“ im Sinne EHRLICHs verhindert, wie der Grundversuch zeigt, allem Anschein nach nicht die Bindung des Chemotherapeuticums (Parafuchsin) an die Parasitenzelle. Der nach EHRLICHs Annahme relativ einfach gebaute Chemoceptor

Tabelle 38.

Infektion: subcutan mit parafuchsinfestem Stamm (= Jp).
 Behandlung I: Parafuchsin 1 : 500 (= P).
 „ II: Salvarsan 1 : 500, 1 : 1000, 1 : 1500 (= S).
 Dosis: 0,5 ccm pro 20 g. Intervall: 4 Stunden.

Tag	Salvarsan 1 : 500		Salvarsan 1 : 1000		Salvarsan 1 : 1500				11
	Maus 3	4	5	6	7	8	9	10	
1	Jp								
4	+	++	++	+(+)	++	++	(+)	(+)	+
	P + S	P + S	P + S	P + S	P + S	P + S	S	S	P
5	+	++++†	†	+++	+++	+++	0	++ S	+
6	0	—	—	†	†	++++	0	0	+++
7	0	—	—	—	—	†	0	0	++++†
9	†0	—	—	—	—	—	0	0	—

mußte danach eine Struktur besitzen, welche das Vorhandensein mehrerer „Valenzen“ ermöglichte.

Bevor auf diese Frage weiter eingegangen wird, soll die Entwicklung des Interferenzphänomens in einer anderen Richtung kurz geschildert werden. SCHNITZER und ROSENBERG zeigten, daß die hemmende Wirkung des Parafuchsins nicht nur beim Trypaflavin, sondern auch bei Arsenikalien eintritt. Besonders deutlich war die Hemmungswirkung des Parafuchsins noch in der

belle 37.

Normalstamm (= J).

subcutan 0,5 ccm/20 g (= P).

subcutan 0,5 ccm/20 g (= Tr).

Intervall.

Parafuchsinsin					
1 : 10 000					
7	8	9	10	11	12
J					
(+) P + Tr ((+)) 0 — ++ †	(+) P + Tr (+) 0 — +++ †	(+) P (+) — + +++ — † —	(+) — + P (+) — + +++ — † —	(+) Tr 0 0 — — 0	(+) — + Tr 0 0 — — 0

Konzentration 1:1000, in schwächerem Ausmaße bis 1:5000 gegenüber dem Arsacetin. Aber auch hochwirksame Arsenikalien, z. B. das Salvarsan, wurden durch Parafuchsinsin gehemmt. Auch hier ließ sich die Interferenz an parafuchsinsinfesten ebenso wie an normalen Trypanosomen nachweisen, wie es die in Tabelle 38 und 39 wiedergegebenen Versuche erkennen lassen. Für die dabei vorliegenden

Tabelle 39.

Infektion: subcutan mit Normalstamm (= J).

Behandlung I: Parafuchsinsin 1 : 2000, 1 : 4000 (= P).

„ II: Salvarsan 1 : 2000 (= S).

Tag	P 1 : 2000		P 1 : 4000		Kontrollen		
	Maus 1	2	3	4	5	6	7
1	J						
3	+++ P + S	+++ P + S	+++ P + S	++ P + S	++ P 1 : 2000	+++ S	++ S
4	†	+++	+++ (+)	+++	+++	0	0
5	—	++++	++++	+++	†	0	0
6	—	0	++++ †	++++	—	0	0
7	—	0	—	†	—	0	0

quantitativen Beziehungen war es wichtig, daß je stärker wirksam eine Verbindung war, desto höhere Konzentrationen von Parafuchsin benutzt werden mußten.

Gleichzeitig war bei den höher wirksamen Verbindungen, die einen breiteren Spielraum für die Variierung der Dosierung boten, zu erkennen, daß beim

Tabelle 40. Übersicht der Interferenzversuche mit Parafuchsin gegen Trypaflavin, Arsacetin und Salvarsan. Versuche am parafuchsinfesten Stamm. Intervall: 0—4 Stunden.

Konzentration des Parafuchsins	Komplette Hemmung in Prozent der Fälle gegenüber		
	Trypaflavin 1 : 1000	Arsacetin 1 : 100	Salvarsan 1 : 1000—1 : 1500
	%	%	%
1 : 500	100	100	etwa 75
1 : 1 000	100	80	25
1 : 2000—1 : 2500	100	33	20
1 : 5 000	100	50	0
1 : 10 000	60	0	0
1 : 25 000	50	—	—
1 : 50 000	50	—	—

Zustandekommen der Hemmung auch die Dosis des zu hemmenden Agens eine Rolle spielt, und ebenso die Zahl der gelungenen Hemmungen geringer ist als bei minder wirksamen Mitteln.

Es war daher leicht verständlich, daß eine durch besonders rasche Trypanocidie ausgezeichnete Verbindung wie der Brechweinstein in den Versuchen von SCHNITZER und SILBERSTEIN nur eine geringe Hemmbarkeit durch hohe Dosen

von Parafuchsin zeigte (40%). Heute können wir diese Tatsache auch so ausdrücken, daß wir sagen, daß der Brechweinstein nur eine geringe Affinität zum Bindungskern des Parafuchsins hat.

Tabelle 41. Übersicht der Interferenzversuche mit Parafuchsin gegen Trypaflavin, Arsacetin und Salvarsan. Versuche am normalen Stamm. Intervall: 4 Stunden.

Parafuchsin-konzentration	Komplette Hemmung in Prozent der Fälle gegenüber		
	Trypaflavin 1 : 1000	Arsacetin 1 : 100	Salvarsan 1 : 500—3000
	%	%	%
1 : 500	—	28	0
1 : 1 000	25	62	25
1 : 2 000	75	75	50
1 : 4000—5000	33	25	30
1 : 10 000	20	0	0
1 : 25 000	0	—	—

Die Ausdehnung der Versuche in dieser Richtung führte zu 2 weiteren Erkenntnissen: 1. es zeigte sich, daß analog dem Festigungsversuch die Rezeptorengemeinschaft der Arsenikalien und der orthochinoiden Körper, in schwächeren Ausmaße auch diejenige mit dem Brechweinstein auch im Interferenzphänomen mit Parafuchsin zum Ausdruck kommt. 2. Die quantitativen Unter-

schiede in der Hemmbarkeit der einzelnen Agentien stehen in engem Zusammenhang mit der Avidität der betreffenden Heilmittel, wie man sie aus den chemotherapeutischen Versuchen, speziell auch den Festigungsversuchen, kennt. Damit war erwiesen, daß das Interferenzphänomen sich mit hoher Wahrscheinlichkeit am Chemozeptorenapparat der Trypanosomen abspielt. Es kam hinzu, daß wie SCHNITZER und ROSENBERG mitteilten, im großen und ganzen die Ergebnisse

an parafuchsinfesten und normalen Trypanosomen in ihren gegenseitigen Beziehungen gut übereinstimmten, wenn natürlich auch, wie oben ausgeführt, die wirksamen Konzentrationen des Parafuchsins beim Normalstamm auf einem niedrigerem Niveau liegen und liegen müssen. Diese Verhältnisse erläutern die beiden Tabellen 40 und 41.

Die Versuche, andere hemmende Agenzien in der Reihe der Triphenylmethanfarbstoffe aufzufinden, führten zur Feststellung, daß das Tryparosan, der wesentlich höher wirksame Abkömmling des Parafuchsins, den spezifischen Hemmungseffekt nicht gab. Auch das Brillantgrün hat in diesen Versuchen von SCHNITZER und SILBERSTEIN nur gelegentlich und dann besonders gegenüber dem Salvarsan eine schwache Interferenzwirkung gezeigt. Dem Parafuchsin nahestehend in Hinblick auf die Interferenz war das Pyoktanin, das besonders stark gegenüber dem Trypaflavin wirkungshemmend wirkte. Bei Arsenikalien war seine Hemmungswirkung schwächer als diejenige des Parafuchsins. Im Anschluß an unsere Versuche haben dann BROWNING und GULBRANSEN unter Bestätigung dieser Versuche gezeigt, daß man gegenüber Arsacetin auch mit dem Äthylviolett, das dem Pyoktanin recht nahesteht, eine erhebliche Hemmung erzielt, während Tryparosan und Trypanblau nur andeutungsweise wirkten. Interessant aber ist die Feststellung, daß Parafuchsin auch imstande ist, die Wirkung des Tryparosan zu hemmen.

Bei diesem Stand der Versuche konnte man sich folgendes Bild von den ihnen zugrunde liegenden Vorgängen machen: Der einfach gebaute Chemoceptor EHRLICHs schien einen *komplexen Bau* zu besitzen, und zwar mußte man ihm *bindende Funktionen* zusprechen, die weniger spezifisch waren, als man sie dem Chemoceptor im engeren Sinne zubilligen konnte. Es war sonst nicht verständlich, wie, um beim Beispiel des Grundversuchs zu bleiben, das Parafuchsin noch bei einem parafuchsinfesten Stamm die Hemmung hervorrufen könnte. Und daß das Parafuchsin die Bindung des Trypaflavins am Parasitenleib verhindert, haben ja die photobiologischen Studien v. JANCÓS augenfällig bewiesen¹. Daß dagegen das avidere Tryparosan einen solchen Hemmungseffekt

¹ *Anmerkung (bei der Korrektur)*: In einer eben erschienenen Arbeit beschäftigt sich HASSKÓ gleichfalls mit dem Interferenzphänomen, das er an normalen und in der Ratte gegen Parafuchsin gefestigten Trypanosomen (Nagana und Equiperdum) auf die therapeutische und photobiologische Interferenz untersucht hat. Das Interferenzphänomen im engeren Sinne gelang nur bei den parafuchsinfesten Stämmen, während die Verzögerung des Lichttodes auch bei den normalen Trypanosomen zu erzielen war. Er ergänzte diese Versuche durch die Extraktion des Farbstoffs nach v. JANCÓS und fand, daß nach Parafuchsinvorbehandlung die Trypanosomen nur verschwindend wenig Trypaflavin aufnehmen, während andererseits die parafuchsinfesten Parasiten noch Parafuchsin binden. Wie v. JANCÓS schließt er auch daraus, daß die Permeabilität der Trypanosomen für Trypaflavin weitgehend eingeschränkt ist. Für die daran geknüpften nicht ganz klaren Ausführungen über das Wesen der Festigkeit reichen wohl die wenigen mitgeteilten Versuche, bei denen quantitativ sehr wenig variiert wird, nicht als Basis aus. Vor allem ist auch die Gleichsetzung von Arzneifestigkeit und Interferenzphänomen nicht glücklich. Die beiden Erscheinungen sind, um nur bei dem hier bearbeiteten Beispiel Parafuchsin-Trypaflavin zu bleiben, keineswegs identisch, sondern der Festigungsversuch ergibt das genau dem Interferenzversuch entgegengesetzte Resultat. Noch schwieriger wäre es, die quantitativen Beziehungen, die bei anderen Interferenzen vorliegen, nach HASSKÓ zu erklären. Scheint es überhaupt verfrüht, von den wenigen Beispielen, die bisher mit fluoreszierenden Heilmitteln gemacht sind, so allgemeine Schlüsse zu entwickeln, so zeigt sich auch wiederum bei diesen Deutungsversuchen die Schwierigkeit, biologische Vorgänge physikalisch zu

nicht gibt, spricht dafür, daß diese Bindung an den „*primären Bindungskern*“ parallel verläuft der Organotropie und daß je mehr parasitotrop ein Heilmittel ist, auch so geringer seine interferierende Wirkung sein muß. Diesem primären Bindungskern zugeordnet müssen nun die Chemoceptoren im engeren Sinne sein, die als die „*sekundären giftbindenden Kerne*“ bezeichnet werden. Sie sind die eigentlichen Träger der Spezifität. Die quantitativen Werte ihrer Hemmbarkeit sind ein Maßstab ihrer Avidität.

So ergab sich fürs erste die Annahme eines *primären Bindungskerns* für das Parafuchsin (Parafuchsinkern), ihm waren zugeordnet sekundäre giftbindende Kerne für Tryparosan, Trypaflavin, Arsinsäuren, Salvarsan und in ganz schwachem Ausmaße für Brechweinstein. Wie später festgestellt wurde, gehören auch die hochwirksamen *Arsenoxyde* dem Parafuchsinssystem an, während das durch seine hohe Avidität ausgezeichnete Arsenophenylglycin nicht durch Parafuchsin gehemmt wird.

Wie eben erwähnt, erlaubt die relativ entdifferenzierte Natur des primären Bindungskerns die Annahme, daß auch rein organotrope oder ganz schwach parasitotrope Körper in einem infizierten Tier eine Besetzung primärer Bindungskerne verursachen können¹. Deshalb wurden die beiden unter Nr. 1 und 2 dieses Abschnitts genannten Hemmungsphänomene noch einmal unter Bedingungen untersucht, die eine Verwandtschaft mit dem Interferenzphänomen aufdecken konnten.

Bei den Versuchen, die Wirkungsaufhebung von Arsinoxiden durch Thiolverbindungen, und zwar durch das Natriumthioglykolat nachzuweisen, ergab sich, daß ähnlich, wie VOEGTLIN es gezeigt hat, nur dann eine Wirkungsaufhebung des hochwirksamen Arsenikale (3-Amino-4-oxy-1-phenylarsinoxyd) gelang, wenn man ein sehr kurzfristiges Intervall von höchstens einer Stunde wählte. Sehr deutlich ist der Wirkungsverlust bei Applikation von Mischungen, wobei sofort nach der Mischung die Hemmung nicht regelmäßig eintritt, wohl aber bei einstündiger Einwirkung der beiden Agenzien aufeinander. Parallel diesen Entwirkungsversuchen durch Mischung verlaufen Toxizitätsversuche mit Gemischen, während eine Aufhebung der Wirkung auf Trypanosomen *in vitro* durch Natriumthioglykolat nicht gelang, falls man nicht den Verlust der Beweglichkeit, sondern die Aufhebung der Infektiosität durch den Mäuseversuch als Test der Wirksamkeit wählte.

Die Hemmung der Trypanocidie bei getrennter Darreichung im Sinne des Interferenzphänomens haben SCHNITZER und SILBERSTEIN noch bei einstündigem Intervall nachgewiesen; zu diesem Zeitpunkt war eine Entgiftung bei gleichartiger getrennter Darreichung nicht zu erzielen. Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß die Wirkungsaufhebung, sofern sie nicht im Mischungsversuch zugleich mit der Entgiftung nachgewiesen werden kann, mit der Aufhebung der Giftigkeit nicht gleichgesetzt werden muß. Es gibt vielmehr einen Wirkungsverlust des Arsinoxids durch SH-Verbindungen, der unabhängig von dem Giftigkeitsverlust am Trypanosoma zustande kommt. Warum dieser

erklären. Der theoretische Wert des Interferenzphänomens liegt vielmehr darin, daß es in mancher Beziehung dem Festigungsversuch erfolgreich (nicht wesensgleich!) trotz seiner scheinbaren Paradoxie gerade die durch die Arzneifestigkeit ungeklärten Erscheinungen deutbar macht.

¹ Ann. Darauf beruhen die Schnellfestigungen EHRLICHs.

Hemmungseffekt nur schwach sein kann, ist oben erwähnt: das Aminooxyphenylarsinoxyd ist nämlich in viel höherem Maße als dem Bindungskern der Sulfhydrylverbindungen demjenigen des Parafuchsins zugeordnet.

Daß man aber überhaupt — wenn auch in anderem Sinne als VOEGTLIN — von einem „Sulfhydrylreceptor“ oder korrekter von einem Bindungskern für SH-Verbindungen sprechen darf, lehrten die Versuche, die wir mit dem Natriumthioglykolat (später auch mit gleichem Ergebnis [unveröffentlicht] mit reduziertem Glutathion) und Brechweinstein vorgenommen haben. Hier zeigten sich ganz entscheidende Unterschiede zwischen Entgiftung und Entwirkung. Gemische von Brechweinstein- und Natriumthioglykolatlösung, letztere auf eine Dosis von 20 mg pro 20 g Maus bezogen, sind weitgehend für Mäuse entgiftet. Trotzdem wirken derartige Gemische, naganakranken Mäusen injiziert, noch trypanocid, und zwar auch dann, wenn man diese Mischungen bis zu 4 Stunden im Brutschrank hält. Erst nach 24stündiger Bebrütung ist ein solches Gemisch nicht mehr wirksam. Im Gegensatz dazu ist bei getrennter Einverleibung von Natriumthioglykolat und Brechweinstein und bei Einhaltung von Intervallen von 1—3 Stunden keine Entgiftung festzustellen, jedoch wird bei Trypanosomenmäusen unter diesen Versuchsbedingungen die rasche Trypanocidie des Brechweinsteins in einer großen Zahl von Fällen völlig aufgehoben. In einem Teil der Fälle kommt es zu inkompletten Hemmungen, die sich in Frührezidiven, verzögerter Abheilung oder chronischem Infektionsverlauf äußern. Die folgende Tabelle 42 gibt ein Beispiel eines derartigen Versuches und zeigt die Anhängigkeit der Hemmungswirkung von der Zeit und von der Dosis des Natriumthioglykolats mit einem Optimum nach einstündigem Intervall für die Dosis von 20 mg der SH-Verbindung. Zu diesem Zeitpunkt ist nach den Untersuchungen VOEGTLINS und seiner Mitarbeiter kaum noch reduzierte SH-Verbindung zum Abfangen disponibel, und die Vermutung ist naheliegend, daß eine Beschlagnahme von Bindungskernen der Trypanosomen stattgefunden hat. Dafür spricht auch der Umstand, daß mit parafuchsinfesten Trypanosomen, also mit solchen, deren Chemoceptorenapparat bereits geändert ist, gleichartige Versuche besonders regelmäßig und eindrucksvoll zu reproduzieren sind. Ein weiterer Beweis dafür, daß sich die Wirkungshemmung der Sulfhydrylverbindungen am Chemoceptor abspielt, sind die Versuche, in denen es gelang, durch fortlaufende Behandlung von Trypanosomen im Sinne eines Festigungsversuches, aber mit gleichbleibend hoher Dosis von Natriumthioglykolat *eine relative Festigkeit gegen Brechweinstein* zu erzielen (vgl. S. 279).

Diese Tatsache führt uns zu der Annahme, daß wir in dem komplex gebauten Chemoceptor einen *2. primären Bindungskern* definieren können, der eine Affinität zu Sulfhydrylverbindungen besitzt und dem der Brechweinstein besonders eng zugeordnet ist, während das Trypaflavin, das Arsacetin keine, das Arsinoxyd und Salvarsan nur lockere Beziehungen zu ihm haben.

Einen *3. primären Bindungskern* von ganz besonderen Eigenschaften deckten die Versuche mit *Kaliumhexatantalat* auf, die SCHNITZER nach dem Vorgang von MORGENROTH und ROSENTHAL durchgeführt hat. Das von diesen Untersuchern beschriebene Hemmungsphänomen ließ sich, wenn auch in seinen quantitativen Beziehungen und den zeitlichen Verhältnissen etwas abweichend, bestätigen. Die folgenden Tabellen 43 und 44 zeigen die Beeinflussung von Toxizität und trypanocider Wirkung des Brechweinsteins durch

Ta-

Infektion: subcutan mit

Behandlung: I a Thioglykolsaures Natrium 1 : 25 simultan

b " " 1 : 50 " } 0,5/20 g ip.

c " " 1 : 25 1 Std. Intervall } (= Th).

II Brechweinstein 1 : 2000 0,4/20 g

Tag	a		b		c	
	Maus 1	2	3	4	5	6
1	J					
3	+++ Th + T					
4	(+)	((+))	((+))	0	+++ (+)	++++
5	+++	+	++	0	†	++++
6	+++ (+)	+++ (+)	++++	0	—	†
2	†	†	†	0	—	—

Tabelle 43. Entgiftung von Brechweinstein durch Kaliumhexatantalat.

Tantalat- dosis/20 g mg	Kombinationsart	Brechweinstein		Brechweinsteinkontrollen	
		Dos. let. mg	Dos. tol. mg	Dos. let. mg	Dos. tol. mg
20	simultan gemischt	—	1,25	0,625	0,5
20	simultan getrennt	—	1,25—0,625	1,25—0,625	0,5
20	2 Stunden Intervall	1,25	0,625	1,25	0,625

Tabelle 44. Aufhebung der trypanociden Wirkung von Brechweinstein durch Kaliumhexatantalat.

Tantalat- dosis/20 g mg	Kombinationsart	Wirkung von Brechweinstein 0,4—0,25 mg/20 g	Brechweinstein- kontrollen
20	simultan gemischt	komplett gehemmt	5 Tage 0, dann Rezidiv
20	simultan getrennt	komplett gehemmt	5 Tage 0, dann Rezidiv
20	Intervall 2 Stunden	von 9 Mäusen 8 komplett gehemmt	5—10 Tage 0, dann Rezidiv
10	Intervall 2 Stunden	von 7 Mäusen 4 komplett gehemmt	5—10 Tage 0, dann Rezidiv
20	Intervall 4 Stunden	von 4 Mäusen 1 komplett gehemmt	5—10 Tage 0, dann Rezidiv
10	Intervall 4 Stunden	von 5 Mäusen 1 komplett gehemmt	5—10 Tage 0, dann Rezidiv
10—20	Intervall 6—8 Stunden	Keine Hemmung	5—10 Tage 0, dann Rezidiv

belle 42.

Nagana PROWAZEK (= J).

Behandlung I: d Thioglykolsaures Natrium 1 : 50 1 Std. Intervall } 0,5/20 g ip.
 e " " 1 : 25 3 " " } (= Th).
 f " " 1 : 50 3 " " }

(= T) subcutan.

d		e		f		Brechweinstein-Kontrollen	
7	8	9	10	11	12	13	14
J							
+++ Th + T	+++ Th + T	+++ Th + T	++ (+) Th + T	+++ Th + T	++ (+) Th + T	+++ T	+++ T
0	0	0	+	0	0	0	0
0	0	0	+++ (+)	0	0	0	0
0	0	0	†	0	0	0	0
0	0	0	—	0	0	0	0

Kaliumhexatantalat und lassen ohne weiteres erkennen, daß man eine ausgeprägte Wirkungsverminderung im Intervallversuch erhält, während die Entgiftung, die nur bei simultaner Gabe beider Agenzien deutlich ist, nicht mehr beobachtet wird.

Während Trypaflavin, Arsacetin, Aminoxyphenylarsinoxyd durch Kaliumhexatantalat nicht entgiftet und nicht in ihrer Wirkung beeinträchtigt werden, fand sich beim Salvarsan eine deutliche Hemmung der Wirkung durch 20 mg Kaliumhexatantalat bei einem zeitlichen Optimum von 6 Stunden. In viel höherem Maße aber als das Salvarsan wurde Arsenophenylglycin durch Kaliumhexatantalat gehemmt, obwohl bei gleichartiger Versuchsanordnung im Toxizitätsversuch keine Entgiftung stattfand. Die Hemmung der Trypanozidie ist in Tabelle 45 wiedergegeben und zeigt auch hier ein zeitliches Optimum für das 6stündige Intervall, wie es ähnlich MORGENROTH und ROSENTHAL auch für den Brechweinstein gefunden hatten.

Abb. 45. Aufhebung der trypanociden Wirkung von Arsenophenylglycin durch Kaliumhexatantalat.

Tantalatdosis mg	Kombinationsart	Wirkung von Arsenophenylglycin 1 mg/20 g	Wirkung bei den Arsenophenylglycinkontrollen
20	simultan (getrennt)	3 von 4 Mäusen nach 3 Tagen 0, nach 8 Rezidiv	nach 24—36 Stunden 0, nach 7 Tagen Rezidiv
20	Intervall 6 Stunden	Die Hälfte der Tiere völlig gehemmt, die anderen erst nach 3 Tagen 0	nach 24—36 Stunden 0, nach 7 Tagen Rezidiv
10	Intervall 6 Stunden	Keine deutliche Hemmung	nach 24—36 Stunden 0, nach 7 Tagen Rezidiv
4	Intervall 6 Stunden	Keine Hemmung	nach 24—36 Stunden 0, nach 7 Tagen Rezidiv

Zusammen mit der schon früher von MORGENROTH und ROSENTHAL gefundenen Tatsache, daß man mit Kaliumhexatantalat eine indirekte Festigkeit gegen Brechweinstein erzielen kann, konnte man aus diesen Versuchen folgern, daß auch die Hemmung der Brechweinsteinwirkung des Kaliumhexatantalat ein Interferenzphänomen ist, und daß durch die Versuche mit Kaliumhexatantalat ein weiterer (3.) primärer Bindungskern definiert wird, dem unter Zugrundelegung der Resultate der Festigungsversuche gerade diejenigen Verbindungen zugeordnet sind, die als avide gegenüber den Arsinsäuren und dem Salvarsan zu gelten haben. Aus der Gesamtheit der Versuche wurde das in Abb. 1 wiedergegebene Schema entwickelt, das die biologische Struktur eines hypothetischen „Arsenoeptors“ wiedergeben soll.

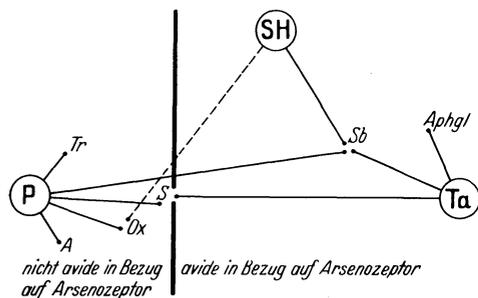


Abb. 1. Die biologische Struktur des komplexen Arsenoeptors. Primäre Bindungskerne: P Parafuchsinkern, SH Sulphydrylkern, Ta Tantalat kern. Sekundäre giftbindende Kerne: A Arsacetin (wohl auch andere Arsinsäuren), Aphgl Arsenophenyglycin und bestimmte andere Arsenobenzole, Ox Arsinoxyde, S Salvarsan, Sb Brechweinstein, Tr. Trypaflavin.

arsarsan, Arsinsäuren oder Trypaflavin an der Festigung teilnehmen müssen. Es ist andererseits nicht verwunderlich, daß der Brechweinstein, der zum Parafuchsinssystem nur in lockeren Beziehungen steht (rechte Seite des Schemas), nur gelegentlich an einer Salvarsan- oder Arsinsäurefestigkeit beteiligt wird, während bei einer Festigkeit gegen Arsenophenyglycin, wie schon EHRlich gezeigt hat, auch Brechweinsteinfestigkeit vorliegen muß. Beide Verbindungen stehen nämlich in enger Beziehung zum Tantalat system des Chemoceptors.

Bei den vorausgehenden Ausführungen ist erwähnt worden, daß neben der kompletten Hemmung auch inkomplette Hemmungen vorkommen können, die entweder als abnorm frühes Rezidiv oder unter dem ungewöhnlichen Bild eines intermittierenden Infektionsverlaufes und schließlich auch als abnorm chronischer Verlauf erscheinen. Die immunologische Analyse derartiger Stämme, die SILBERSTEIN vorgenommen hat, ergab, daß es sich — was nicht weiter verwunderlich ist — in den ersten beiden Fällen immer um serologisch ausgangsdifferente Rezidivstämme handelt. Überraschend war aber, daß auch einige der kontinuierlich in den Mäusen restierenden Trypanosomen, die nur vorübergehend eine Verminderung aufwiesen, aber niemals völlig verschwunden waren, Rezidivstammcharakter besaßen. Diese Veränderung, die auf andere Weise, d. h. unter Umgehung eines echten Rezidivs oder Einwirkung von trypanocidem Serum überhaupt nicht zu erzielen ist, spricht dafür, daß die Beschlagnahme primärer Bindungskerne auch eine immunologische Veränderung der Trypanosomen hervorrufen kann, und legt die Annahme nahe, daß die primären

Bindungskerne auch den *Immunoceptoren* des Trypanosomas (Nutriceptoren EHRlichS) nahestehen.

Eine praktische Bedeutung kommt dem Interferenzphänomen neben der Analyse des Wirkungsmechanismus vielleicht in einer Richtung zu, die BROWNING und GULBRANSEN kürzlich gewiesen haben. Sie zeigten, daß ein Isomeres ihres trypanociden 2-p-Acetylaminostryryl-6-aminochinolinmethylchlorid, das weniger wirksam ist als die reine quarternäre Verbindung, als hemmendes Agens im Sinne des Interferenzphänomens wirken kann. Daraus erklärt sich die vielfach schlechtere Wirkung von Isomeregemischen.

In interessanter Weise haben HIRSCHFELDER und WRIGHT das Interferenzphänomen bei pflanzlichen Zellen nachgebildet. Sie studierten Wachstum und Kohlensäurebildung von Hefezellen in Kultur unter Behandlung mit unwirksamen Konzentrationen von Methylviolett oder Brillantgrün, kombiniert mit Trypaflavin. Sie stellten fest, daß durch die Vorbehandlung mit den Triphenylmethanfarbstoffen eine Unterempfindlichkeit gegen Trypaflavin und umgekehrt zu erzielen ist. Ihre Annahme, daß analog dem Verhalten der Hefezellen auch bei Trypanosomen ein reines Oberflächenphänomen vorliegt, ist wohl kaum berechtigt.

Schluß.

Betrachtet man die hier gesammelten Untersuchungen über die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen Mikroorganismen, Protozoen sowohl wie Bakterien, bedenkt man, daß trotz aller gelegentlich auftretenden Schwierigkeiten im Experiment die Gewöhnung der Krankheitserreger an die sie beeinflussenden Heilmittel fast stets gelingt, so muß es wundernehmen, daß in der praktischen Chemotherapie die Arzneifestigkeit doch eine relativ geringe Rolle spielt. Es gibt zwar Beobachtungen aus der Praxis, besonders der Arsenbehandlung der Schlafkrankheit und bei der Therapie tierischer Trypanosomiasis, die mehr oder minder deutlich eine erworbene Arzneifestigkeit anzeigen, auch bei der Chininbehandlung der Malaria, der Emetinbehandlung der Amöbenruhr sind solche Gewöhnungen beschrieben worden. Daß praktisch Festigungserscheinungen, und zumal wirklich bewiesene und mit den experimentellen Befunden vergleichbare Festigkeiten ausbleiben, liegt daran, daß die experimentellen Feststellungen, in denen die Möglichkeit dieser heilungswidrigen Gewöhnungen erwiesen wurde, zu verbesserten Verbindungen und zu einer solchen Ausgestaltung der Therapie führten, die ein Auftreten von Arzneifestigkeit möglichst hintanhält. Das für die Praxis aus diesen Versuchen hergeleitete Postulat der Therapie sterilisans magna mit einer einmaligen heilenden Behandlung, die das Zustandekommen jeder Arzneifestigkeit unmöglich macht, hat sich, wie bekannt, bisher noch nicht verwirklichen lassen, da nicht nur die klar übersehbaren Infektionsbedingungen, wie sie das Laboratorium bietet, in der therapeutischen Realität nur als seltene Ausnahmen vorkommen, sondern auch weil die Dosierungsbedingungen beim kranken Menschen oder Tier fast nie mit der vom Experiment gewohnten einfachen Beziehung zur Dosis tolerata einerseits, zum Stande der Krankheit andererseits eingehalten werden können. Vielmehr herrscht in der klinischen Praxis lediglich ein auf Erfahrungen wohlbegründetes Übereinkommen, nach welchem die geringe Resistenz giftempfindlicher Individuen das Niveau der Dosierung bestimmt. Die Erfahrungen haben aber

gelehrt, daß auch bei der im allgemeinen üblichen wiederholten Behandlung von Infektionskrankheiten und auch im Rahmen chronisch intermittierender Behandlung durch geschickte Dosierung unter Vermeidung zu kleiner Gaben Heilungen ohne das Auftreten von Festigungen regelmäßig erzielt werden können.

Dies ist einer der wichtigen praktischen Erfolge der Studien über Arzneifestigkeit. Er ist nicht gering zu schätzen, wenn auch der theoretischen Bedeutung, welche die Entdeckung und der Ausbau der Arzneifestigkeit hat, ein praktischer Wert in höherem Sinne zukommt. Denn die Methode der Arzneifestigkeit und die ihr verwandten Verfahren gaben der experimentellen Chemotherapie das Fundament für ihre fruchtbarste Arbeitshypothese, die gerade heute durch neuartige Versuchstechniken Bestätigungen findet. Unzweifelhaft wird sie auch weiterhin ihre Bedeutung behalten als einer der Wege, der, die Fülle empirisch gewonnener Erkenntnisse ordnend, zum Wissen über die Gesetzmäßigkeiten des chemischen Abheilungsvorganges führt.

Literatur.

- ABOTT: On induced variations in bacterial functions. An experimental study. *J. med. Res.* **26**, 513 (1912).
- AKUTSU and NOGUCHI: The drug fastness of spirochetes to arsenic, mercurial and jodide compounds in vitro. *J. of exper. Med.* **25**, 349 (1917).
- — The resistance of spirochetes to the action of hexamethylenetetramine and mercurial and arsenic compounds. *J. of exper. Med.* **25**, 363 (1917).
- ALTMANN u. RAUTH: Experimentelle Studien über Erzeugung serologisch nachweisbarer Variationen bei *Bacterium coli*. *Z. Immun.forsch.* **7**, 629 (1910).
- ASH and SOLIS-COHEN: Contrasted behaviour of pneumococci toward quinine and optochine and relation to drug-fastness. *J. of Immun.* **45**, 457 (1929).
- BENARIO u. RUPPEL: Zit. nach SHIGA.
- BIELING: Über die experimentelle Chemotherapie des Gasbrandes. *Z. Immun.forsch.* **27**, 65 (1918).
- BREINL u. NIERENSTEIN: Weitere Beobachtungen über Atoxylfestigkeit der Trypanosomen. *Dtsch. med. Wschr.* **1908**, Nr 27.
- BRAUN u. FEILER: Über Serumfestigkeit des Typhusbacillus. *Z. Immun.forsch.* **21**, 447 (1914).
- u. TEICHMANN: Versuche zur Immunisierung gegen Trypanosomen. Jena 1912.
- BRESSLAU: Die Ausscheidung von Schutzstoffen bei einzelligen Lebewesen. *Ber. Senkenberg. Naturforsch.-Ges.* **54**, 49 (1924).
- BROWNING: Chemotherapy in trypanosome infections. *J. of Path.* **12**, 166 (1908).
- and COHEN, COOPER, GULBRANSEN: Therapeutic interference caused by isomerides of trypanocidal styryl quinoline derivatives. *Proc. roy. Soc. B* **109**, 51 (1931).
- and GULBRANSEN: An interference phenomenon in the action of chemotherapeutic substances in experimental trypanosome infections. *J. of Path.* **25**, 395 (1922).
- — Interference phenomena in the action of chemotherapeutic agents in trypanosoma infections. *J. of Path.* **30**, 513 (1927).
- COHEN, ELLINGWORTH and GULBRANSEN: Aminostyryl Quinoline and Aminoanilquinoline compounds. A new group of trypanocidal agents. *J. of Path.* **29**, 317 (1926).
- and GULBRANSEN: The treatment of relapses in experimental trypanosome infections: cures after repeated relapses without increasing the dosis of the chemotherapeutic agent. *J. of Path.* **31**, 134 (1928).
- u. Mitarbeiter: Stark wirkende Antiseptica mit geringer Toxizität für die Gewebe. *Ber. an das Med. res. committee.*
- BRUSSIN: Zur Frage über das Phänomen der Interferenz. *Z. Immun.forsch.* **62**, 424 (1929).
- BURKE, ULRICH and HENRIE: Bacterial adaption to acriflavine. *J. inf. Dis.* **43**, 126 (1928).
- CITRON: Versuche über die Beeinflussung der Salvarsanfestigkeit. *Z. Immun.forsch.* **69**, 464 (1931).

- COHN: Über die Immunisierung von Typhusbacillen gegen die bakteriziden Kräfte des Serums. *Z. Hyg.* **45**, 61 (1903).
- COLLIER: Untersuchungen über die Festigkeit von Tsetsetrypanosomen gegen Bayer 205 und Arsenikalien. *Arb. Georg-Speyer-Haus* **1924**, Nr 17, 26.
- Über einen Versuch Tsetsetrypanosomen durch Festigkeit gegen Menschenserum menschenpathogen zu machen. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **28**, 484 (1924).
- DANYSZ: Immunisation de la bactérie charbonneuse contre l'action du sérum du rat. *Ann. Inst. Pasteur* **14**, 641 (1900).
- DAVENPORT u. NEAL: *Arch. Entw.mechan.* **2**, 564 (1896).
- DOBELL u. LAIDLAW: The action of Ipecacuanha alcaloides on Entamoeba histolytica and some other entozoic amoeba in culture. *Parasitology* **18**, 206 (1926).
- DUBOIS: À propos du mode d'action de la tryparsamide sur les trypanosomes. *Ann. Soc. belge Méd. trop.* **10**, 87 (1930).
- DUKE: Experiments on the cyclical transmission by Glossina palpalis of arsenic-fast strains of polymorphic trypanosomes. *Rep. int. comm. league nations study human trypanosom.* **1927**, Nr 25.
- EFFRONT: KOCHs Jber. Gärungsorganismen **2**, 154 (1891).
- EHRlich: Chemotherapeutische Trypanosomenstudien. *Berl. klin. Wschr.* **1907**, Nr 9/12.
- Über die neuesten Ergebnisse auf dem Gebiet der Trypanosomenforschung. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **13**, Beih. 6, 91 (1909).
- Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie. Leipzig 1909.
- Über Chemotherapie. *Zbl. Bakter. I Ref.* **50**, Beih. 94 (1911).
- u. SHIGA: Farbertherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankungen. *Berl. klin. Wschr.* **1904**, Nr 13/14.
- FEILER: Untersuchungen an experimentell serumfest gemachten Typhusbacillen. *Z. Immun.forsch.* **24**, 411 (1925).
- FELDT, Über Arzneifestigung von Spirochäten im Tierversuch. *Klin. Wschr.* **1932**, Nr 33, 1378.
- GIEMEL: Jber. Gärungsorganismen **16**, 229 (1905).
- GIEMSA: Läßt sich die Spirochaeta pallida an Wismut gewöhnen? *Münch. med. Wschr.* **1925**, Nr 10.
- GONDER: Untersuchungen über arzneifeste Mikroorganismen. I. Tryp. Lewisi. *Zbl. Bakter. I Orig.* **61**, 102 (1911).
- Untersuchungen über arzneifeste Mikroorganismen. II. Können Spironemen (Spirochäten) arzneifest werden? *Zbl. Bakter. I Orig.* **62**, 168 (1912).
- Experimentelle Studien mit Trypanosomen und Spironemen. *Z. Immun.forsch.* **15**, 257 (1912).
- Protozoenstudien. Festschrift zum 60. Geburtstag Paul EHRlich's. Jena 1914.
- HAENDEL u. BAERTHLEIN: Über chinifeste Bakterienstämme. *Zbl. Bakter. I Ref.* **57**, Beih., 196 (1913).
- HALAWANI: Experimental study on the resistance of entamoeba histolytica to emetine hydrochloride in vitro. *Ann. trop. Med.* **24**, 273 (1930).
- HALBERSTÄEDTER: Versuche mit einem spontan arsenfesten Trypanosomenstamm. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **16**, 641 (1912).
- HASSKó: Beiträge zur Kenntnis des chemotherapeutischen Interferenzphänomens. *Z. exper. Med.* **83**, 792 (1932).
- HIRSCHFELDER u. WRIGHT: Is SCHNITZERS "Interference" between the action of two chemotherapeutic substances due to surface reactions? *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 789 (1929).
- v. JANCsó: Photobiologische Studien in der Chemotherapie. I. *Zbl. Bakter. I Orig.* **122**, 388 (1931).
- Photobiologische Studien in der Chemotherapie. II. *Zbl. Bakter. I Orig.* **122**, 393 (1931).
- Photobiologische Studien in der Chemotherapie. III. *Zbl. Bakter. I Orig.* **123**, 129 (1931).
- Beobachtungen chemotherapeutischer Vorgänge im Fluoreszenzmikroskop. *Klin. Wschr.* **1932**, Nr 16.
- Mechanismus der Arzneifestigkeit bei Protozoen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **124**, 167 (1932).
- Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutica bei Trypanosen. *Klin. Wschr.* **1932**, Nr 31, 1305.

- JENSEN: Durch direkte mikroskopische Beobachtungen ausgeführte Untersuchungen über das Wachstum des Colibacillus. Zbl. Bakter. I Orig. **107**, 1 (1928).
- JOLLOS: Variabilität und Vererbung bei Protisten. Zbl. Bakter. I Orig. **93**, 22 (1924).
 — Experimentelle Untersuchungen an Infusorien. Biol. Zbl. **33**, 222 (1913).
 — Variabilität und Vererbung bei Mikroorganismen. Z. Abstammungslehre **12**, 14 (1914).
 — Experimentelle Vererbungsstudien an Infusorien. Z. Abstammungslehre **24**, 77 (1920).
- JUNGBLUT: Über Festigungsversuche an Bakterien mit besonderer Berücksichtigung der physikalisch-chemischen Veränderungen. Z. Hyg. **99**, 254 (1923).
 — The optochin-fastness of pneumococci. J. inf. Dis. **41**, 345 (1927).
- KAPPUS: Abtötungsfestigkeit und Entwicklungsfestigkeit. Z. Hyg. **111**, 104 (1930).
- KAWAI: Beiträge zur Farbstoffwirkung auf Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **115**, 241 (1930).
- KÖHNE: Beitrag zur Kenntnis arzneifester Bakterienstämme. Z. Immun.forsch. **20**, 531 (1914).
- KOLLE: Über den chemotherapeutischen Wirkungsvorgang und die Arzneifastigkeit bei Bayer 205 und anderen chemischen Stoffen. Arb. Georg-Speyer-Haus **17**, 1 (1924).
- KOSSIAKOFF: De la propriété que possèdent les microbes de s'accomoder aux milieux antiseptiques. Ann. Inst. Pasteur **1**, 465 (1888).
- KROÓ: Beitrag zur Immunbiologie der Trypanosomen. Z. Hyg. **105**, 247 (1925).
 — Weiterer Beitrag zur Immunbiologie der Trypanosomen. Z. Hyg. **106**, 77 (1926).
 — u. v. JANCsó: Die Bedeutung des Reticuloendothels für die Immunität und Chemotherapie. (Der chemotherapeutische Abheilungsvorgang). Z. Hyg. **112**, 544 (1931).
- KUDICKE: Die Wirkung orthochinoider Substanzen auf Rattentrypanosomen. Zbl. Bakter. I Orig. **59**, 182 (1911).
 — Beiträge zur Biologie der Trypanosomen. Zbl. Bakter. I Orig. **61**, 113 (1911).
- LAQUEUR, SLUYTERS u. WOLFF: Experimentelles über das neue chemotherapeutische Antisepticum „Rivanol“. Z. exper. Med. **42**, 247 (1924).
- LAUNOY et LEVADITI: Création d'une race de Treponema pallidum, résistante au mercure. C. r. Soc. Biol. Paris **72**, 653 (1912).
- LEUPOLD: Gewinnung und Eigenschaften von Bayer 205-festen Trypanosomenstämmen. Arb. Georg-Speyer-Haus **17**, 19 (1924).
 — Die Bedeutung der Blepharoplasten als Angriffspunkt chemotherapeutischer Substanzen. Z. Hyg. **104**, 641 (1925).
 — Verhütung einer Bayer 205-Festigkeit im simultanen Kombinationsversuch. Arb. Georg-Speyer-Haus **1928**, Nr 21, 110.
- LEWY: Über die spezifische Arzneifastigkeit der Pneumokokken. I.—II. Z. Immun.forsch. **43**, 196, 243 (1925).
 — u. GUREWITSCH: Gewinnung und Eigenschaften von parafuchsinfesten Trypanosomen. Z. Hyg. **106**, 532 (1926).
- MARGULIES: Die Behandlung der Syphilis mit dem EHRlich'schen Präparat 606. Dtsch. med. Wschr. **1910**, Nr 41.
- MARKS: Über einen arsenfesten Bakterienstamm. Z. Immun.forsch **6**, 293 (1910).
- MAYEDA: Über Vuzinfestigkeit von Staphylokokken und ihre Beziehung zum Staphylolysin. Zbl. Bakter. I Orig. **88**, 222 (1922).
- MAYER u. ZEISS: Versuche mit einem neuen Trypanosomenheilmittel (Bayer 205) bei menschen- und tierpathogenen Trypanosomen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **24**, 257 (1920).
- MESNIL u. BRIMONT: Sur les propriétés des races trypanosomes résistantes aux médicaments. Ann. Inst. Pasteur **22**, 856 (1908).
- MOORE, NIERENSTEIN u. TODD: Notes on the effect of therapeutic agents on trypanosomes in respect to (a) acquired resistance of the parasites to the drug and (b) changes in virulence of the strains after escape from the drug. Ann. trop. Med. **2**, 221 (1908).
- MORGENROTH: Zur Kenntnis der Arzneifastigkeit. Zbl. Bakter. I Orig. **89**, Beih., 110 (1922).
 — Die Bedeutung der Variabilität der Mikroorganismen für die Therapie. Zbl. Bakter. I Orig. **93**, 94 (1924).
 — u. FREUND: Über die Wirkungsweise von Bayer 205 bei der experimentellen Trypanosomeninfektion der Maus. Klin. Wschr. **1924**, Nr 1.
 — u. HALBERSTÄDTER: Zur Kenntnis der Arzneifastigkeit der Trypanosomen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **15**, 237 (1911).

- MORGENBOTH u. KAUFFMANN: Arzneifestigkeit bei Bakterien (Pneumokokken). Z. Immunforsch. **15**, 610 (1912).
- u. ROSENTHAL: Experimentell therapeutische Studien bei Trypanosomeninfektionen. II. Mitt. Z. Hyg. **68**, 506 (1911).
- — Experimentell therapeutische Studien bei Trypanosomeninfektionen. III. Z. Hyg. **71**, 501 (1912).
- u. SCHNITZER: Zur chemotherapeutischen Biologie der Mikroorganismen. I. Z. Hyg. **97**, 77 (1922).
- — Zur chemotherapeutischen Biologie der Mikroorganismen. II. Z. Hyg. **99**, 221 (1923).
- — Kritisches Sammelreferat über die spezifische Arzneifestigkeit der Bakterien. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 16.
- NEUHAUS: Arch. internat. Pharmacodynamie **20**, 393 (1910).
- NEUSCHLOSS: Untersuchungen über die Gewöhnung an Gifte. I. Das Wesen der Chininfestigkeit bei Protozoen. Pflügers Arch. **176**, 223 (1919).
- Untersuchungen über die Gewöhnung an Gifte. II. Die Festigkeit der Protozoen gegen Farbstoffe. Pflügers Arch. **178**, 61 (1920).
- Das Wesen der Festigkeit von Protozoen gegen Arsen und Antimon. Pflügers Arch. **178**, 69 (1920).
- NEVEN: Über die Wirkungsweise der Arzneimittel bei Trypanosomiasis. Inaug.-Diss. Gießen 1909.
- OEHLER: Über die Gewinnung reiner Trypanosomenstämme durch Einzellenübertragung. Zbl. Bakter. I Orig. **67**, 569 (1913).
- Zur Gewinnung reiner Trypanosomenstämme. Zbl. Bakter. I Orig. **70**, 110 (1913).
- PLIMMER and BATEMAN: Proc. roy. Soc. B **80** (1908).
- PULST: Jb. Bot. **37**, 205 (1902). Zit. nach NEUSCHLOSS.
- RAMSIN u. SCHNITZER: Zur Kenntnis der trypanociden Wirkung des Antimons. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **28**, 471 (1924).
- REGENSTEIN: Studien über die Anpassung von Bakterien an Desinfektionsmittel. Zbl. Bakter. I Orig. **63**, 281 (1912).
- REICHENBACH: Die Vererbung erworbener Eigenschaften bei einzelligen Lebewesen. Arch. soz. Hyg. **8**, 323 (1913).
- Diskussionsbemerkung. Zbl. Bakter. I Orig. **93**, Beih., 115 (1924).
- RICHET, BACHRACH u. CARDOT: Zit. nach SCHNABEL.
- RITZ: Über Rezidive bei experimenteller Trypanosomiasis. Dtsch. med. Wschr. **1914**, Nr 27. 2. Mitt. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **20**, 397 (1916).
- ROBERTSON: The action of acriflavine upon *Bodo caudatus*. Parasitology **21**, 375 (1929).
- ROEHL: Über Trypanosan. Z. Immunforsch. **1**, 70 (1908).
- Über den Wirkungsmechanismus des Atoxyls. Berl. klin. Wschr. **1909**, Nr 11.
- ROSENTHAL u. STEIN: Zur experimentellen Chemotherapie der Pneumokokkeninfektion. Z. Immunforsch. **20**, 572 (1914).
- ROTHERMUND u. DALE: Experimentelle Untersuchungen über die Arsenfestigkeit der Spirochäten. Dtsch. med. Wschr. **1911**, Nr 39.
- SARDJITO: Untersuchungen über das biologische Verhalten verschiedener Stämme von *Spirochaeta icterogenes* und *Spirochaeta pseudoicterogenes*. Zbl. Bakter. I Orig. **122**, Beih., 214 (1931).
- SARTORIUS: Zur Theorie und Praxis der Farbstoffwirkungen auf Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **99**, 193 (1926).
- Über Farbstoffwirkung auf Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **107**, 134 (1928).
- SCHILLING: Über Immunität bei Trypanosomeninfektionen. Z. Immunforsch. **61**, 381 (1929).
- SCHLOSSBERGER u. MENK: Experimental investigations of the therapeutic effectiveness of gold compounds in spirochetal and trypanosomic diseases. J. of Chemother. **8**, 41 (1931).
- SCHNABEL: Über die Bestimmung zell- und keimschädigender Substanzen in dünnen Lösungen auf biologischem Wege. I. Mitt. Optochin. Biochem. Z. **108**, 258 (1920).
- Überempfindlichkeitsversuche an Bakterien. Dtsch. med. Wschr. **1922**, Nr 20.
- Überempfindlichkeitsversuche an Bakterien. Z. Hyg. **96**, 351 (1922).
- u. KASARNOWSKY: Überempfindlichkeitsversuche an Bakterien im infizierten Organismus. Klin. Wschr. **1923**, Nr 15.

- SCHNITZER: Zur chemotherapeutischen Biologie der Mikroorganismen. Z. Hyg. **104**, 506 (1925).
- Methodik der Chemotherapie bakterieller Infektionen. ABDERHALDENs Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Bd. 8/II. 1926.
 - Diskussionsbemerkung. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **30**, Beih., 1, 102 (1926).
 - Untersuchungen zur Chemozeptorentheorie I. Z. Immun.forsch. **47**, 116 (1926).
 - Über die chemotherapeutische Wirkung von Wismutverbindungen. Zbl. Bakter. I Orig. **86**, 96 (1927).
 - Methodik der Chemotherapie protozoischer Infektionen. ABDERHALDENs Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Bd. 8/II. 1928.
 - Die Arbeitshypothesen der experimentellen Chemotherapie. Naturwiss. **16**, 105 (1928).
 - Untersuchungen zur Chemozeptorentheorie. VIII. Z. Immun.forsch. **75**, 143 (1932).
 - u. AMSTER: Zur chemotherapeutischen Biologie der Mikroorganismen. III. Z. Hyg. **102**, 287 (1924).
 - u. ROSENBERG: Untersuchungen zur Chemozeptorentheorie. II. Z. Immun.forsch. **48**, 23 (1926).
 - — Untersuchungen zur Chemozeptorentheorie. IV. Z. Immun.forsch. **49**, 393 (1926).
 - u. SILBERSTEIN: Untersuchungen zur Chemozeptorentheorie. III. Z. Immun.forsch. **49**, 387 (1926).
 - — Untersuchungen zur Chemozeptorentheorie. V. Z. Immun.forsch. **49**, 551 (1927).
 - — Untersuchungen zur Chemozeptorentheorie. VI. Mitt. Z. Immun.forsch. **53**, 439 (1927).
 - — Zum Mechanismus des chemotherapeutischen Heilungsvorganges. Z. Immun.forsch. **58**, 159 (1928).
 - — Über neue trypanocide Acridinfarbstoffe. Z. Hyg. **109**, 519 (1929).
- SEIFFERT: Über Mutationserscheinungen bei künstlich giftfest gemachten Colistämmen. Z. Hyg. **71**, 561 (1912).
- SHIGA: Über die Gewöhnung der Bakterien an Farbstoffe. Z. Immun.forsch. **18**, 65 (1913).
- SILBERSTEIN: Untersuchungen zur Chemozeptorentheorie. VII. Mitt. Z. Immun.forsch. **54**, 324 (1928).
- TRAMBUSTI: Contributo sperimentale alla legge del l'adattamento dei microorganismi ai mezzi antisettici. Sperimentale **1**, 29 (1892). Zit. nach Zbl. Bakter. **13**, 673 (1893).
- TROMMSDORFF: Über Gewöhnung von Bakterien an Alexine. Arch. f. Hyg. **39**, 31 (1901).
- TSUDA: Veränderungen von Bakterien im Tierkörper. Zbl. Bakter. I Orig. **48**, 227 (1909).
- TUGENDREICH u. RUSSO: Über die Wirkung von Chinaalkaloiden auf Pneumokokkenkulturen. Z. Immun.forsch. **19**, 156 (1913).
- VOEGLIN, DYER and LEONHARD: Publ. Health Rep. **38**, 1882 (1925).
- — — On the specificity of the so called arsenic receptor in the higher animals. J. of Pharmacol. **25**, 297 (1925).
 - — u. MILLER: On drug-resistance of trypanosomes with particular reference to arsenic. J. of Pharmacol. **23**, 55 (1924).
- WERBITZKI: Über blepharoplastose Trypanosomen. Zbl. Bakter. I Orig. **53**, 303 (1910).
- YOKOTA: Zur Kenntnis der Arzneifestigkeit des Vibrio Nasik. Z. Immun.forsch. **43**, 224 (1925).
- YORKE, MURGATROYD u. HAWKING: Studies in chemotherapy. IV. Ann. trop. Med. **25**, 313 (1931).
- — — Studies in chemotherapy. V. Preliminary contribution on the nature of drug resistance. Ann. trop. Med. **25**, 351 (1931).
 - — — Studies in chemotherapy. VI. The production of resistant strains by exposure of trypanosomes to reduced tryparsamide in vitro. Ann. trop. Med. **25**, 521 (1931).
 - u. HAWKING: Studies in chemotherapy. VII. Is the resistance of a drug-fast trypanosome modified by transference to a different species of vertebrate host? Ann. trop. Med. **26**, 215 (1932).
- ZIEGLER u. DÖRLE: Bakterienenschutz gegen Metallsalze durch Gewöhnung. Z. exper. Med. **72**, 178 (1930).
- Abgeschlossen: Juli 1932.

IV. Der neueste Stand der Forschung über das BANGsche Bacterium¹.

Von

MARTIN KLIMMER-Leipzig.

Mit einer Abbildung.

Inhalt.

	Seite
1. Einleitung und Geschichtliches	328
2. Die Bakteriologie	329
a) Die Morphologie	332
b) Die Biologie	333
c) Die Widerstandsfähigkeit	339
d) Die Unterscheidung der verschiedenen Brucellaformen	341
3. Die Pathogenität von <i>Brucella abortus</i>	353
4. Die Infektionswege	365
5. Die mit <i>Brucella abortus</i> und <i>Brucella suis</i> infizierten Tiere und ihre Erzeugnisse als Infektionsquellen für Menschen	371
Die Ermittlung der Kühe, die BANG-Bakterien mit der Milch ausscheiden	376
a) Die Beziehungen zwischen Seruntiter und der Ausscheidung von Abortusbakterien mit der Milch	381
b) Die Beziehungen zwischen Milchtiter und der Ausscheidung von Abortusbakterien mit der Milch	385
c) Nachweis von Abortusbakterien in der Milch durch Züchtung	389
d) Nachweis von Abortusbakterien in der Milch durch den Impfversuch am Meer-schweinchen	390
6. Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung der BANGschen Krankheit auf Menschen durch infizierte Milch	393
7. Die Bekämpfung der BANGschen Krankheit (des <i>Abortus infectiosus</i>) unter den Rindern (Vorkommen S. 395. — Schaden S. 397. — Einschleppung S. 397. — Seuchenverlauf S. 398. — Feststellung S. 398. — Bekämpfung durch hygienische Maßnahmen S. 408. — Impfung S. 414. — Arzneimittel S. 427. — Veterinär-polizeiliche Maßnahmen S. 428.	
Forensisches	430
Literatur	430

¹ Aus dem Veterinär-Hygienischen-Institut der Universität Leipzig. Direktor: Ober-medizinalrat Prof. Dr. med. vet. h. c. et phil. MARTIN KLIMMER.

Vor nahezu 20 Jahren hatte ich in diesen Ergebnissen der Immunitätsforschung usw. Bd. I, S. 143 bis 188 bereits über gleiches Thema unter dem Titel „Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den BANGschen Bacillus verursachten Abortus“ das wichtigste mitgeteilt. Um entbehrliche Wiederholungen zu vermeiden, verweise ich auf jene Abhandlung, wenn ich mich auch in dieser Arbeit bemühe, ein abgerundetes Bild von unserer heutigen Kenntnis über das BANGsche Bacterium zu geben.

1. Einleitung und Geschichtliches.

Einleitung. Das *BANGSche Bacterium* verursacht beim Menschen das *undulierende Fieber*, oder wie man heute meist sagt, die *BANGSche Krankheit* bzw. die *Abortus-* oder *Bovis-* und die *Suisbrucellosis* (zur Unterscheidung von der *Melitensisbrucellose*, dem *Maltafieber*) und beim Tier einen Krankheitskomplex, den man in der Regel als *ansteckendes Verwerfen* (*Abortus infectiosus*) bezeichnet.

Die *BANGSche Krankheit* des Menschen ist eine *Zoonose*, die in *Europa* ihren Ausgang von der abortuskranken Kuh nimmt. In den *Vereinigten Staaten von Nordamerika* kommt auch das abortusinfizierte *Schwein* als sehr wesentliche Ansteckungsquelle für den Menschen in Betracht. Bei dem sehr nahe verwandten *Maltafieber* stellt bekanntlich die angesteckte *Ziege* den Infektionsherd dar.

Die *Ätiologie des Verwerfens der Tiere* ist, wie auch beim Abortus der Frau, sehr vielseitig. So kann der Abortus verursacht werden durch eine Reihe äußerer, nicht infektiöser Ursachen, wie Traumen, Futterschädlichkeiten, Erkältung usw. Ferner kann er auftreten bei intaktem Uterus im Verlauf gewisser mit hohem Fieber oder Atemnot (Kohlensäureanreicherung im Blute) einhergehender Erkrankungen, so des Milzbrandes, der Maul- und Klauenseuche, schwerer Lungenentzündungen usw., ferner bei Lokalisation der Tuberkulose und des Malleus im Uterus und bei Metritiden, die durch *Bacterium coli*, *Bacterium enteritidis* GÄRTNER, *Bacterium pyosepticum viscosum equi*, *Bacterium pyogenes*, Diplo-, Staphylo- und Streptokokken, *Vibrio fetus* usw. verursacht werden. Der *Haupterreger des infektiösen Abortus der Rinder* ist das *Bacterium abortus infectiosi* BANG, das aber nicht nur beim Rind, sondern auch beim *Schaf* (hier oft auch der *Vibrio fetus* und das zur *Salmonellagruppe* gehörige *Bacterium abortus ovis*), bei der *Ziege* (in den Mittelmeerländern und USA. vorwiegend der Erreger des *Maltafiebers*), beim *Schwein* und *Pferd* (hier meist das zur *Salmonellagruppe* gehörige *Bacterium abortivo-equinus*) das ansteckende Verwerfen verursachen kann.

Da der „infektiöse Abortus“ einerseits selbst beim trächtigen Tier keineswegs immer ein Verwerfen zur Folge haben muß und andererseits auch noch andere Krankheitserscheinungen, so, wenn auch selten, Polyarthritiden, ferner bei männlichen Tieren zuweilen Orchitis und Periorchitis, Spermatocystitis, (Prostatitis), Posthitis, Balanitis und schließlich beim Fetus eine Entzündung des Magens und Darmes, des Peritoneums, der Pleura, der Lunge, des Epicards, der Harnblase, sowie eine akute Schwellung der Milz und der Lymphknoten usw. (S. 353) verursachen kann, ist die in der Veterinärmedizin übliche *Bezeichnung* „infektiöser Abortus“ nicht zutreffend, wenn sie auch die häufigste und wichtigste Krankheitserscheinung beim Tier ausdrückt; auch beim Tier ist die allgemeinere Benennung „*BANGSche Krankheit*“ oder *Abortus-*, bzw. *Bovis-* und *Suisbrucellose* (bovine und porcine *Brucellose*) richtiger; diese hat außerdem den Vorzug, beim Mensch und Tier gleich zutreffend zu sein.

Geschichtliches. Die *infektiöse Natur* des seuchenhaften Abortus der Kühe wurde schon von CRUZEL (1832), JOHNE (1872), BRÄUER (1873), FRANCK (1876), LEHNERT (1878), TRINCHERA (1888) u. a. erkannt und zum Teil durch Versuche bewiesen. 1886 wies NOCARD auf die Bedeutung der entzündlichen Veränderung der Eihäute hin und fand in diesen wie im Fetus Bakterien und namentlich Kokken (vermutlich Abortusbakterien). Jedoch gelang ihm die Reinzüchtung

noch nicht. Nachdem B. BANG den Erreger 1895 mikroskopisch gefunden hatte, hat er ihn dann im folgenden Jahr mit seinem damaligen Mitarbeiter STRIBOLT reinzüchten und erfolgreich auf tragende Rinder übertragen können.

1902 bestätigte PREISS die Angaben von BANG. 1906 teilte B. BANG die Ergebnisse seiner Immunisierungsversuche mit. Im selben Jahre wiesen GARZIA und ISZARA das BANGsche Bacterium als Erreger des Verlammsens der Schafe nach. Es folgten die Arbeiten der *englischen Abortuskommission* (1906), weiterhin die Veröffentlichungen von GRINSTED (1910) über die Feststellung des Abortus durch Agglutination und von HOLTH (1909) über die Komplementbindung beim Abortus. 1911 gaben SVEN WALL und HALFDAN HOLTH umfassende Darstellungen über das ansteckende Verkalben. Auch in Deutschland erschienen nun in schneller Aufeinanderfolge eine Reihe von Arbeiten über die Diagnostik, Prophylaxe und Therapie usw. des Rinderabortus, so von BRÜLL, REINHARDT und GAUSS, ZELLER, ZWICK, KLIMMER und seinen Mitarbeitern BRAUNECK, BRÖDNER, HANTSCH, HAUPT, HERSCHEL, KRZYWANEK, MÜLLER, LEIPERT, POHL, POHLE, POMPER, SCHULZ, TROLLDENIER und WINKLER; ferner seien die Veröffentlichungen von REISINGER, ASCOLI, BELFANTI, NOWAK, THOMSEN und der Amerikaner BUXTON, COTTON, COOLEGE, EVANS, FABYAN, GILTNER, HADLEY, HUDDLESON, K. F. MEYER, MOHLER, SCHROEDER, SMITH aus der Kriegs- und Vorkriegszeit erwähnt.

Die zahlreichen späteren Arbeiten hier aufzuzählen, will ich unterlassen; sie sind in folgender Abhandlung hinlänglich berücksichtigt worden.

2. Die Bakteriologie.

Der Erreger des infektiösen Abortus des Rindes, des *Bacterium abortus infectiosus* BANG, ist mit dem Erreger des Maltafiebers, dem *Bacterium melitense* (BRUCE) Saisava (früher *Micrococcus melitensis* genannt) nahe verwandt (EVANS 1918). Beide Erreger bilden die einheitliche *Melitensis-Abortus-Gruppe*, die auf Vorschlag von K. F. MEYER und SHAW, sowie FEUSIER und MEYER als *Brucella* bezeichnet wird. Die beiden Glieder dieser Gruppe nennt man hiernach *Brucella melitensis* oder *Brucella melitensis var. melitensis* oder am besten wohl *Brucella melitensis f. sp. caprae* (wenig gebräuchlich: *Alcaligenes melitensis*, vulgär: Maltafieber- oder Melitensiskakterien, *Micrococcus melitensis* Bruce, caprine Brucellen) und *Brucella abortus* oder *Brucella melitensis var. abortus* oder am besten *Brucella melitensis f. sp. bovis* (wenig gebräuchlich: *Alcaligenes abortus*, vulgär: Abortus- oder BANG-Bakterien, bovine Brucellen), zu denen in neuerer Zeit noch *Brucella suis*, oder *Brucella melitensis var. suis* oder am besten *Brucella melitensis f. sp. suis* (vulgär: Amerikanische Schweineabortusbakterien, porcine oder Suisabortusstämme usw.) hinzugekommen ist. Gegen diese von Amerika ausgegangene und sich auch in Europa mehr und mehr einführende Umbenennung ist nichts einzuwenden, wenn man die Merkmale, die diese neue Gattung von den übrigen Bakterien ähnlicher Art trennen, als erheblich genug ansieht, um als genustrennend gewertet zu werden. Der Gattungsname *Brucella* ist vom Namen des englischen Marinearztes BRUCE abgeleitet, der bereits 1867 den Erreger des Maltafiebers beim Menschen entdeckte.

EVANS (1923), die sich um die Erforschung der Brucellagruppe große Verdienste erworben hat, unterschied 5 (7) Formen: *Melitensis A*, *Melitensis*, *Paramelitensis*, *Abortus*

und Paraabortus. Da die einzelnen Formen nicht mit der genügenden Sicherheit unterschieden werden können, hat sich ihre Einteilung nicht durchsetzen können. Heute hat vielmehr die obengenannte Arteeinteilung der Gattung *Brucella* bzw. die ebenfalls angeführte Einteilung der einen Art *Brucella melitensis* in entsprechende Varietäten oder wohl richtiger *Formae speciales* mit den Epitheta 1. *caprae*, 2. *bovis* und 3. *suis* allgemeine Anerkennung gefunden. Ich fasse die Formen als Wirtsanpassungen (Standortsvarietäten) der Bakterienart *Brucella melitensis* auf und komme somit zu folgenden Bezeichnungen: *Brucella melitensis* f. sp. *caprae* (Erreger des Maltafiebers), *Brucella melitensis* f. sp. *bovis* (Erreger des Rinderabortus) und *Brucella melitensis* f. sp. *suis* (Erreger des [amerikanischen] Schweineabortus).

Die *Melitensisform* ist der Erreger des *Malta- oder Mittelmeerfiebers* des Menschen, das aber nicht nur auf Malta und in den Mittelmeerländern (Spanien, Südfrankreich, Italien, Griechenland, Türkei, Palästina, Arabien, Ägypten, Tunis, Algier und Marokko), sondern auch in USA., Indien, Kongogebiet, Südafrika, Brasilien, Chile usw. vorkommt. Dagegen ist das Maltafieber in Mittel- und Nordeuropa, also auch in Deutschland und seinen Nachbarstaaten, nicht heimisch. Der Träger der *Forma spec. caprae* ist die Ziege, selten das Schaf (ZDRODOWSKI, BRENN und VOSKRESSENSKI). Auf das Rind kann *Brucella melitensis* erfolgreich übertragen werden (EVANS). Natürliche Infektionen mit nachfolgendem Abortus sind aber bei der Kuh bisher noch nicht festgestellt worden. Infizierte Ziegen, Schafe und Kühe können die Maltafiebererreger mit der Milch ausscheiden. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt wie bei der BANGSchen Krankheit, der auch das Krankheitsbild bei Mensch und Tier weitgehend gleicht, teils durch Kontakt mit kranken Tieren, teils durch den Genuß infizierter Milch.

Neben der *Melitensisform* unterscheidet man zuweilen noch eine *Paramelitensisform*, die sich durch ihre mangelnde Agglutinationsfähigkeit von ersterer unterscheidet.

Die Hauptinfektionsquelle für *Brucella melitensis* f. sp. *bovis* (*Bacterium abortus infectiosus* BANG) ist das infizierte Rind, bei dem diese Form das bekannte infektiöse Verkalben hervorruft. *Brucella abortus* ist nicht nur für Menschen, sondern auch für die landwirtschaftlichen Nutztiere, wie Pferd, Ziege, Schaf und Schwein (schwach) [COTTON und BUCK (1932)] pathogen und kann somit auch von diesen Tieren aus, wenn auch in wesentlich geringerem Grade, die menschliche Gesundheit bedrohen.

Die dritte, von HUDDLESON ursprünglich als Art aufgestellte Form ist *Brucella melitensis* f. sp. *suis*. Sie ruft den Schweineabortus (S. 358) hervor (GOOD, SMITH, TRAUM, DOYLE und SPRAY, HAYES und TRAUM, CONNAWAY, DURANT und NEWMAN usw.). Von dem Hauptwirt, dem Schweine, kann sie gleichfalls auf den Menschen (S. 362), das Rind [HADLEY und BEACH, HUDDLESON (1), COTTON (1931)], die Ziege usw. übertragen werden. Wenn *Brucella abortus* auch auf Schweine und umgekehrt *Brucella suis* auch auf Rinder künstlich und nach PLASTRIDGE und McALPINE (S. 331), HOWARTH und HAYES auch unter natürlichen Verhältnissen vom Schweine auf das Rind übertragbar ist, so haben unter anderen HADLY, JORDAN und BORTS dennoch feststellen können, daß auf den Farmen in Iowa (USA.) vielfach entweder nur die Rinder oder nur die Schweine infiziert waren. Nach den genannten Autoren ist eine natürliche Übertragung der Brucellose von Rindern auf Schweine und umgekehrt zum mindesten ungewöhnlich, wenn sie überhaupt vorkommt. Auch in Europa hat man ähnliche Beobachtungen gemacht.

Brucella suis ist für Menschen gefährlicher¹ als *Brucella abortus*. Sie kommt in USA. namentlich in den Hauptschweinezuchtgebieten vor. Ob der in *Europa* von HUTYRA und MARCIS (1925) in *Ungarn*, KLIMMER, SCHLEGEL POPPE, KNOTH, FRITZCHE und BERGER in Deutschland, KRISTENSEN und THOMSEN in Dänemark, MAKKAWEJSKY und Mitarbeitern, ferner URANOFF, sowie URANOV und BOHL in Rußland, VIVIANI in Italien, CÉSARI in Frankreich, FREI in der Schweiz usw. festgestellte Schweineabortus nur durch die vom Rind stammenden BANGschen Bakterien (KRISTENSEN-Dänemark) oder auch durch *Brucella suis* verursacht wird, bedarf, wie schon erwähnt, noch weiterer Untersuchung.

Die Mitteilung von THOMSON (1931) spricht sehr dafür, daß in Dänemark auch ein Verwerfen unter den Schweinen vorkommt, das durch *Brucella suis* verursacht wird. Die betreffenden Bakterien wuchsen nach THOMSEN bereits in der ersten Generation unter aeroben Bedingungen (S. 333). Ferner war ein Zusammenhang mit Rinderabortus nicht festzustellen; es handelte sich vielmehr um eine zusammenhängende Epizootie unter den Schweinen in 150 Beständen in Mitteljütland. Bei 10 infizierten Ebern wurden 6mal, meist in der Samenblase, Brucellabakterien ermittelt. Auch bei den Schweinen erwiesen sich Agglutination und Komplementbindung als wertvolle Hilfsmittel für die Feststellung und Bekämpfung der Krankheit.

Über die Übertragung von Schweineabortus auf Menschen unter dem Bilde von undulierendem Fieber liegen außer aus USA. auch aus Italien, Frankreich und der Schweiz Berichte von VIVIANI, CÉSARI, FREI, LÖFFLER (1931), NAGEL und BISCHOFBERGER vor.

Beim Schwein kann sich *Brucella suis* ebenfalls, wie *Brucella abortus* beim Rind, unter anderem auch in den männlichen Geschlechtsorganen ansiedeln. SCHROEDER und COTTON konnten sie im Sperma nachweisen.

Über das Vorkommen der einzelnen Stämme beim infizierten Menschen und bei den verschiedenen erkrankten Haustieren haben PLASTRIDGE und McALPINE (1931), HUDDLESON (2), HARDY, JORDAN und BORTS Untersuchungen in Amerika angestellt. Trotzdem diese Zahlenverhältnisse für europäische Verhältnisse keine Gültigkeit haben, möchte ich sie hier kurz mitteilen.

Von 96 Brucellastämmen aus dem Rinde gehörten nach HUDDLESON 86 der Abortusform, 8 der Suisform und 2 der Melitensisform, von 20 Brucellastämmen aus dem Schwein alle 20 der Suisform, von 46 Brucellastämmen aus dem Menschen 21 der Abortusform und 25 der Suisform, von 2 Brucellastämmen aus dem Pferd gehörten 1 der Abortusform und 1 der Suisform und von 25 Brucellastämmen aus der Ziege gehörten 25 der Melitensisform an.

Nach HARDY, JORDAN und BORTS waren in Iowa (USA.) von 20 Brucellastämmen aus dem Menschen 10 von Suisform, 9 von Boviform und 1 von Capraeform. In einem Falle bestand gleichzeitig eine Suis- und Bovisinfektion. In einem anderen von JORDAN und BORTS (1931) mitgeteilten Fall bestand gleichzeitig eine Caprae- und Bovisinfektion. Von 18 Stämmen aus der

¹ Nach HARDY, JORDAN, BORTS u. G. C. HARDY verliefen in USA. von 33 Suisfällen beim Menschen 26 schwer und 3 tödlich, dagegen von 14 Bovinusfällen nur 6 schwer. Todesfälle kamen hier nicht vor. Andererseits darf aber auch hier die Infektiosität der Schweinestämme nicht überschätzt werden. So gibt JORDAN an, daß die Sera von 220 Schweinefleischern in Amerika zwar in einem hohen Prozentsatz nämlich 15,4% 1 : 5 bis 1 : 40 und ebenso viele 1 : 80 und darüber agglutiniert haben, aber von 34 Fleischern mit starker positiver Reaktion gaben 11 sicher an, nie krank gewesen zu sein. Auch die übrigen waren zur Zeit der Untersuchung klinisch völlig gesund. Selbst ein Fleischer, aus dessen Blut *Brucella suis* herausgezüchtet wurden, erwies sich während einer monatelangen Beobachtung als gesund.

Kuhmilch, die verdächtig war Undulantfieber veranlaßt zu haben, gehörten alle der Boviform an.

Von 60 in USA. vom Rind gezüchteten Brucellastämmen gehörten nach PLASTRIDGE und MCALPINE 52 zur bovinen und 8 zur porcinen Form. Von 50 europäischen Rinderstämmen waren 48 von boviner Form und 2 nahmen eine Mittelstellung ein. 22 amerikanische Schweinestämme gehörten der porcinen und 4 Pferdestämme der bovinen Form an.

a) Die Morphologie.

Brucella melitensis f. sp. bovis, caprae und suis stimmen in ihrer *Gestalt* und Färbbarkeit überein. Sie sind sehr klein ($0,3-0,8 \times 1,1-2$, sehr selten bis 3μ groß), kugel- bis stäbchenförmig und unbegeißelt. Sie bilden keine Sporen. Aus tierischem Material sind die Bakterien mehr stäbchenförmig, während die jüngeren Kulturbakterien mehr kokkenähnlich sind. In älteren Züchtungen kommen auch unregelmäßig gestaltete, oft an den Enden verdickte und verzweigte Formen vor. Aus tierischem Material liegen die Stäbchen teils einzeln und frei (Milch, Blut), teils, was diagnostische Bedeutung besitzt, in dicht gelagerten Haufen frei oder in Zellen eingeschlossen (Nachgeburt, totgeborenen Feten). Da weder die Form, noch das färberische Verhalten der Brucellen hinlänglich charakteristisch ist, kann auf Grund mikroskopischer Untersuchung eine Diagnose nur bei fetalem und Nachgeburtmaterial gestellt werden. In Blut und Milch ist zur Feststellung unbedingt Reinzüchtung (S. 389) oder Tierversuch (S. 390) nötig.

Die *Färbung* gelingt leicht mit den üblichen Bakterienfarbstoffen in der gebräuchlichen Weise. Zuweilen werden Carbolthionin, Carbol- und Borax-methylenblau bevorzugt; ferner gibt die Färbung nach GIEMSA und LEISHMAN sowie mit Carbofuchsin und Differenzieren mit 1% Essigsäure gute Bilder.

Zum Nachweis von Abortusbakterien *in verunreinigtem Nachgeburtmaterial* empfiehlt THORBJÖRNSEN folgende abgeänderte Giemsa-Färbung:

Das lufttrockene Abstrichpräparat aus Nachgeburtmaterial (namentlich der halbtrockenen, gelblichen Flocken des croupösen Belags) wird mit Methylalkohol 10 Minuten fixiert, mit 30 Tropfen Giemsalösung (Azur-Eosin) in 10 ccm destilliertem Wasser 15 Minuten gefärbt, in 1% Essigsäure durch kurzes Eintauchen differenziert, in destilliertem Wasser abgespült und getrocknet. Abortusbakterien und andere gramnegative Bakterien werden hellblau und die grampositiven dunkelblau gefärbt, während die tierischen Zellen rot erscheinen. Die mit Bakterien gefüllten Chorionepithelzellen sind schon bei schwächerer Vergrößerung als blaue Punkte zu erkennen. Bei Ölimmersionsvergrößerung treten die blaugefärbten Abortusbakterien in den roten Epithelzellen deutlich hervor. Selbst in stark verfaultem Nachgeburtmaterial, in dem die einfache Methylenblaufärbung meist versagt, leistet diese abgeänderte Giemsa-Färbung noch gute Dienste. Dieses Verfahren gibt nach eigener Erfahrung klare Bilder.

Der Nachweis von Bakterienhaufen oder der mit Bakterien vollgestopften Epithelzellen des Chorions (nicht des Uterus und Amnions), die auch im Labmageninhalt, sowie in den Lochien nachweisbar sind, besitzt einen gewissen diagnostischen Wert (EBER, W. FISCHER, KLIMMER, LERCHE, REISINGER, STOCKMAN u. a.). Hierbei ist aber zu beachten, daß auch andere Bakterien in Häufchen liegen und Abortusbakterien vortäuschen können. Die Abortusbakterienhaufen sind verhältnismäßig groß, bis 25μ lang und 11μ breit, sowie die Abortusbakterien selbst verhältnismäßig klein. Durch die mikro-

skopische Untersuchung konnte THOMSEN in 70% der Fälle von sicherem BANG-Abortus die Diagnose stellen.

Zur *Unterdrückung der Fäulnis* ist in Dänemark angeordnet (JENSEN 1928) das Material mit etwa 5 ccm Chloroform zu übergießen, wodurch weder die mikroskopische Untersuchung noch die Komplementbindung (A. THOMSEN) beeinträchtigt wird.

In der Regel sind die BANG-Bakterien nicht gramfest, wenn auch gramlabile und gramfeste Stämme vorkommen (LERCHE, BRÖSS usw.). *Brucella abortus* färbt sich oft ungleichmäßig; es treten zuweilen ungefärbte Stellen in der Mitte auf, so daß sie manchmal wie Diplokokken oder auch kurze Streptokokken erscheinen.

b) Die Biologie.

An den Nährboden stellen die Brucellabakterien keine hohen Ansprüche, sie wachsen auf den üblichen Agar- und Bouillonährböden. Zwischen den verschiedenen Peptonpräparaten scheint ein Unterschied hier nicht zu bestehen.

Zusätze von Serum, Amnionflüssigkeit, Leberbrühe, Traubenzucker, Glycerin usw. sind mehrfach empfohlen worden. Sie fördern das Wachstum, sind aber im allgemeinen entbehrlich.

Brucella bevorzugt schwach alkalische *Reaktion*; p_H 7,2—7,6. Das *Temperaturoptimum* liegt bei 37°, aber auch bei Zimmertemperatur tritt, entgegen der Angabe von HOLTH, Wachstum auf, wenn es auch hier verlangsamt ist. Hinsichtlich des *Gasgemisches im Kulturgefäß* besteht bei den Züchtungen aus dem tierischen Organismus ein wesentlicher Unterschied zwischen den einzelnen Gliedern der Brucellagruppe. Während das Gasgemisch der freien Atmosphäre der Boviform nicht zusagt, wachsen die Caprae- und Suisformen in einem solchen von vornherein gut. Unter streng anaeroben Bedingungen gedeihen alle 3 Varietäten nicht.

Um die Rinderabortusbakterien aus dem tierischen Körper zum Oberflächenwachstum zu bringen, ist entweder ein ganz besonderes Gasgemisch im Kulturgefäß notwendig, oder die Bakterien sind allmählich an die Zusammensetzung der freien Atmosphäre zu gewöhnen. BANG und STRIBOLT benutzten bei ihren ersten Züchtungsversuchen in der üblichen Weise mit Watte verschlossene Schüttelkulturen in hoher Schicht. Hier bildeten die Abortusbakterien in 4—6 Tagen in einer etwa 5 mm unter der Oberfläche gelegenen, 1—1,5 mm breiten, grau erscheinenden Schicht kleine, graugelbliche, feinste bis hirsekorn-große Kolonien. In der angegebenen Tiefe des Nährbodens wurde das vom Nährboden absorbierte Gasgemisch durch den Stoffwechsel der Abortusbakterien derart abgeändert, daß es das Wachstum der BANG-Bakterien ermöglichte. Näher an der Oberfläche dringt die Luft stärker ein und verhindert zunächst das Wachstum noch. Auch in größerer Tiefe bleibt das Wachstum aus. Mit der Zeit trocknet der Nährboden oberflächlich aus; es treten Risse und Sprünge im Nährboden auf und damit dringt die Luft zu den Kolonien vor. Die Bakterien werden so allmählich an die Luft gewöhnt und wenn das erreicht ist, wachsen die Rinderabortusbakterien gleichfalls wie Caprae- und Suisformen unter gewöhnlichen aeroben Verhältnissen. Die einmal an aerobes Wachstum gewöhnten Rinderabortusbakterien behalten diese Fähigkeit, bei gewöhnlicher Luft wachsen zu können, auch bei jahrelangem Aufenthalt im

Rinderkörper bei (S. 414) (COMINOTTI). Anfangs nahmen BANG und STRIBOLT, sowie ZWICK mit seinen Mitarbeitern ZELLER und WEDEMANN an, daß bestimmte Sauerstoffspannungen zum Herauszüchten der Abortusbakterien aus tierischem Material erforderlich sind; heute führen verschiedene Autoren die besonderen Anforderungen an das Gasgemisch auf erhöhte Kohlensäuredichte desselben und WILSON sowohl auf eine besondere Sauerstoff- als auch Kohlensäurespannung zurück. Die günstige Kohlensäurewirkung beruht nach WILSON auf der Fähigkeit der Kohlensäure durch die intakte Zellwand zu diffundieren und so die Konzentration der intracellularen Wasserstoffionen zu erhöhen. Zur Erstkultur eignet sich die bereits erwähnte, aber für das weitere Arbeiten unbequeme und somit wenig beliebte Schüttelkultur oder reichliches Aufstreichen tierischen Materials auf die Nährböden und luftdichter Abschluß z. B. durch Paraffin. Viele Jahre stellte man nach dem Vorschlag von NOWAK Subtilis- oder nach ASCOLI Milzbrand- oder nach SMITH und FABYAN Coli- oder nach FABYAN (1912) Staphylokokkenkulturen zu den Erstkulturen von BANG-Bakterien und schloß diese dicht nebeneinanderstehenden, mit Wattestopfen verschlossenen Schrägkulturen in gut passende Glasbüchse luftdicht ein. Die genannten Begleitbakterien verzehren Sauerstoff und liefern Kohlensäure und schaffen so ein für das Wachstum der *Brucella abortus* geeignetes Luftgemisch. Heute stellt man sich ein geeignetes Gasgemisch nach dem Vorschlag von HUDDLESON durch Einleiten von 10% *Kohlensäure* in das die Kulturröhrchen bzw. Platten umschließende Gefäß her, oder man erzeugt die Kohlensäure im Außengefäß. Die Apparatur besteht nach HUDDLESON aus einer auf einer Glas- oder Gummiplatte luftdicht stehenden Glasglocke. Die Glasglocke hat oben eine Öffnung, die mit einem doppelt durchbohrten Gummistopfen verschlossen wird. In der einen Durchbohrung des Gummistopfen steckt ein mit Glashahn versehenes Trichterrohr, das unten über einer Schale mit einer größeren Menge Natrium bicarbonicum ausmündet. Um diese Schale werden die Kulturgefäße gruppiert. Durch das Trichterrohr läßt man 2 ccm 2 n Schwefelsäure pro Liter Luftraum einfließen. In der anderen Durchbohrung des Gummistopfens steckt ein zweites, kurzes ebenfalls mit Hahn versehenes Glasrohr, durch dieses läßt man den durch die Kohlensäureentwicklung entstandenen Überdruck entweichen. Das Natriumbicarbonat ist wiederholt und solange verwendbar, als es noch genügende Kohlensäuremengen entwickelt. Anstelle von Kohlensäure verwendet LERCHE Leuchtgas, das er in das umgekehrte Kulturröhrchen einströmen läßt, das Röhrchen wird hierauf mit Paraffin verschlossen. STAFSETH züchtet in luftverdünntem Raum.

Die Brucellen wachsen nicht in reinem Wasserstoff oder Stickstoff oder in einer Mischung dieser Gase mit Luft, wohl aber in diesen Gasen nach Zusatz von 2—10% Kohlensäure. Sinkt der Kohlensäuregehalt unter 0,25%, so ist das Wachstum von Abortusbakterien dürftig, desgleichen auch in reiner Kohlensäure. Dagegen gedeiht *Brucella abortus* gut in 100%igem technischem Sauerstoff und wohl am besten in einem Gemisch aus 90% Luft und 10% Kohlensäure.

Die *Oberflächenkulturen* der Brucellabakterien auf Agarnährböden sind anfangs zart, bläulich schimmernd und später etwas dunkler bis graugelb. Im Stich treten im oberen Teil zahlreiche punktförmige Kolonien oder ein dünner graugelber Faden auf. Die *Tiefenkolonien* sind undurchsichtig, rund bis wetzsteinförmig, glattrandig und im durchfallenden Licht bräunlich. Auf

Kartoffeln bilden sie meist dünne, graue, mattglänzende, selten saftige, glänzende, grauweiße, mitunter graugelbe, später braun werdende, dem *Bacterium mallei* (dem *Brucella* biologisch in verschiedenen Punkten [Schwefelwasserstoffbildung, Wachstum in Nährböden mit Thionin oder basischem Fuchsin oder Pyronin] nahe steht) ähnliche Kolonien. *Gelatine* wird nicht verflüssigt. *BOUILLON* wird wenig getrübt; es tritt ein krümeliger oder flockiger Bodensatz, zuweilen auch eine Kahmhaut auf. In erhitzter Milch ist das Wachstum gut, eine Veränderung tritt nicht ein. In steril ermolkener, unerhitzter Milch vermehren sie sich nicht und gehen in etwa 2—3 Wochen zugrunde. *Lackmusmolke* wird leicht getrübt und in der Regel schwach bläulich, selten rötlich (ZWICK und ZELLER) verfärbt. In *BARSIEKOW-Lösung* tritt leichte Trübung, spärlicher flockiger Bodensatz und leichte Blaufärbung auf. Wie diese Blaufärbung anzeigt, tritt Alkalibildung auf; p_H steigt von 7,2—7,6 auf 8,2—8,4 (RAUCHBAAR).

Lackmusmilchzuckeragar ohne Krystallviolettzusatz nach DRIGALSKI-CONRADI wird nicht verändert; die Kolonien sehen glasig, bläulich-grau aus; dieser Nährboden wird vielfach zur Reinzüchtung verwendet. Auf *Endoschem-Fuchsinagar*, der nur durch die Luft etwas reoxidiert wird, sind die Kolonien grauweiß. Auch auf diesen Nährböden wird etwas Alkali gebildet. Die *Brucellabakterien* stehen also auch dem *Bacterium alcaligenes* nahe. Auf GASSNERS *Dreifarbenagar* wächst *Brucella* nicht.

Indol wird bei einwöchiger Züchtung in trypsinverdaulichem Casein nicht gebildet, wohl aber *Schwefelwasserstoff* (S. 347). *Lackmus* wird wenig und langsam reduziert. Über die Reduktion von Fuchsin und Pyronin vgl. S. 349.

Bei einwöchiger Züchtung in $\frac{1}{2}\%$ igem *Traubenzuckeragar* (mit 1% Liebig's Fleischextrakt, 1% Pepton Witte, $\frac{1}{2}\%$ Kochsalz und Bromthymolblau als Indicator tritt keine augenfällige Säurebildung ein (vgl. auch S. 348). Die *Säure-* und *Gasbildung* bleibt auch bei Zusatz von sonst gebräuchlichen *Zuckersorten* und *mehrwertigen Alkoholen* aus, so von Adonit, Arabinose, Dulcitol, Erythrit, Galaktose, Lactose, Maltose, Mannit, Mannose, Raffinose, Rhamnose, Saccharose, Stärke, Dextrin, Insulin, Glycerin, Glykogen (SUZUKI usw.). Entgegen dieser üblichen Meinung geben ZOBELL und MEYER an, daß alte Stämme aus Arabinose (End- p_H 6,2), Galaktose (End- p_H 6,8) und Xylose (End- p_H 6,6) Säure bilden können. McNUTT und PURWIN bestätigen diese Angabe, bemerken aber hierzu, daß das Säurebildungsvermögen selbst bei ein und demselben Stamm schwanken kann.

COLMAN, OWEN und DACREY prüften 21 bovine, 12 humane, 4 porcine Stämme sowie 1 caprinen und 1 *Brucellastamm* unbekannter Herkunft auf ihr Gärvermögen und fanden, daß alle Stämme Arabinose, alle Stämme bis auf einen humanen Xylose, 20 von 21 bovinen, 10 von 12 humanen¹ und die 4 Schweinestämme (eben schwach) sowie der caprine Galaktose, 13 bovine, 5 humane Stämme und der caprine Stamm Dextrose (meist schwach) und 10 bovine sowie 2 humane Stämme Lävulose vergoren. Rhamnose und Lactose wurden von einigen Stämmen nicht vergoren. Der Grundnährboden war ein 2%iger Fleischwasseragar mit 10% Serum und Chlorphenolrot als Indikator, p_H etwa 6,8. Der Zuckergehalt betrug jeweils 1%. Der Schrägagar wurde in Stich und Strich geimpft und bei Gegenwart von 5—10% CO_2 , die das Wachstum auch der aeroben Stämme verbessert, 2 Wochen gezüchtet. Meist war das Ergebnis schon nach einer Woche charakteristisch.

¹ Von den beiden humanen Stämmen, die Galaktose nicht vergären, handelt es sich bei dem einen angeblich um einen Melitensisstamm. Der andere stammte von einem Menschen, der wahrscheinlich vom Schwein aus infiziert wurde.

Auf die Vergärung von Arabinose unter Säurebildung weist auch SILBERSTEIN hin. Er hält es als ein diagnostisch verwertbares Merkmal.

Von den bisher angeführten biologischen Eigenschaften sind zur Abtrennung von anderen Gruppen der pathogenen bzw. medizinisch bedeutsamen Bakterien, die gramnegativ sind, nicht zu Verzweigungen neigen und keine Sporen bilden, namentlich folgende Eigenschaften der Glieder der Gattung *Brucella* hervorzuheben: 1. Die Fähigkeit, auf gewöhnlichen Nährböden ohne Blut- oder andere Zusätze zu wachsen (Unterschied gegenüber der Influencaegruppe s. Gattung *Haemophilus*), 2. Die Unfähigkeit, aus Glucose Säure oder Gas in den Mengen zu bilden, die in den üblichen Gärnährböden nachweisbar sind. Diese beiden Eigenschaften sind der Gruppe des *Bact. alcaligenes* und der Gattung *Brucella* eigen und unterscheiden sie von den Gruppen des *Bact. pestis*, des *Bact. pneumoniae* und von den Gliedern der *Coli-Typhi-Paratyphi-Proteus-Dysenteriae*-gruppe. Als Unterschied zwischen *Brucella* und den Gliedern der *Alcaligenes*-gruppe, die unter anderem BERGEY in die *Alcaligenes*-gruppe zusammenfaßt, hebt PRIBRAM die Unbeweglichkeit des Subgenus *Brucella* gegenüber der Beweglichkeit des Subgenus *Alcaligenes* hervor. Alle *Brucella*-formen reduzieren Nitrate zu Nitriten, und zwar am lebhaftesten die Suisformen; es folgen die caprinen und schließlich die bovinen. Die Reduktion wird durch Gegenwart von Bernstein-, Milch- und Citronensäure, Xylose, Galaktose und Arabinose begünstigt und die Nitrate von porcinen und bovinen Stämmen (nicht von caprinen) vielfach bis zu Stickstoff reduziert. In synthetischen Nährböden konnten die Nitrate das Stickstoffbedürfnis der Bakterien aber nicht befriedigen. Zur Unterscheidung der Suisform von der bovinen und caprinen kann seine Fähigkeit verwertet werden, in einem Nährboden mit je 0,2% KNO_3 und KJ große Mengen Stickstoff zu bilden [ZOBELL und MEYER (1931)].

Als *N-Quelle* bedarf die *Brucella*-gruppe nach OLITZKI und BROMBERG im allgemeinen Pepton, und zwar ist das Bedürfnis der caprinen Form höher als bei den anderen. Eine Angewöhnung an Cystin, Asparagin und Glykokoll ist möglich. In Nährlösungen mit geringem Peptongehalt wird Glucose verbraucht, aber es tritt selbst in 10 Tagen keine Säurebildung ein (vgl. S. 342 u. 348). Das *Phosphatbedürfnis* von der Capraeform ist höher als von den anderen Formen. *Sulfate* sind entbehrlich. Die *Chloride* haben für das Wachstum keine wesentliche Bedeutung. *Natriumlactat* hemmt Abortus-, *Kali-* und *Natriumchlorid* hemmen in höherer Konzentration *Melitensibakterien*.

Auf peptonhaltigen Nährböden bildet das *Abortusbacterium* ein hitzebeständiges, durch Alkohol fällbares *Toxin* (REICHEL und HARKINS). *Abortus-Bakteriophagen* sind bisher nicht bekannt (HOLL).

Die Aufspaltung in *R-* und *S-Form* ist von DE ANTONI, BONCINELLI, BURNET, FAVILLI, LUSENA, MARSHALL und JARED, WILSON und MILES usw. beobachtet worden. Eine Umwandlung von *S-Formen* in *R-Formen* gelingt nach PANDIT und WILSON durch in 5tägigen Zwischenräumen wiederholte Übertragung in Bouillon. Sie scheint bei *Melitensibakterien* leichter zu erfolgen als bei *Abortusbacillen*. U. a. beschäftigen sich auch FRENDEL und SZYMANOWSKI mit dieser Aufspaltung der *Abortusbakterien* in *S-* und *R-Form* (*Paraabortusstämme*). Sie konnten im Aussehen der *R-* und *S-Form* des *Abortusbacterium* im Gegensatz zu den Angaben der amerikanischen Forscher keinen Unterschied feststellen. Bei ihren Untersuchungen blieb die Virulenzfrage unentschieden. Sie fanden,

daß die S-Form stärker antigen wirkt, d. h. die Agglutininbildung im Meer-schweinchen viel stärker anregt als die R-Form. 3 Wochen nach der intra-peritonealen Injektion von lebenden Bakterien agglutinierte das S-Serum das homologe Antigen hoch (1 : 640 bis 1 : 2560), dagegen die R-Form überhaupt nicht, erst nach 6 und 8 Wochen p. i. stieg auch hier der Titer an (1 : 80—1 : 1280). Die mit der R-Form behandelten Tiere zeigten sogar gegen den homologen Stamm einen viel schwächeren und langsameren Anstieg der Agglutinine (1 : 40—1 : 80 nach 6 Wochen und 1 : 80 bis 1 : 640 nach 8 Wochen). Der heterologe Stamm wurde auch dann noch nicht agglutiniert. Im Absättigungsversuch entfernte der R-Stamm gar keine S-Agglutinine und der S-Stamm keine R-Agglutinine. Die mit Kaninchenimmenserum wiederholten Versuche hatten das gleiche Ergebnis. Da das R-Antigen unspezifisch ist (PANDIT und WILSON), besteht theoretisch die beste Aussicht für eine Unterscheidung der einzelnen Brucellaformen bei der Verwendung von S-Formen.

PLASTRIDGE und McALPINE (1930), sowie VAN DER HOEDEN (1932) beschreiben ferner eine *schleimige Dissoziante* des Abortusbacillus.

Bei der Züchtung von Abortusbacillen aus *verunreinigtem Material* verwendet HUDDLESON einen Rinderleberbrüheagar von p_H 6,6 mit Gentianaviolett (vgl. KLIMMER, 3) oder Kupfersulfat (1 : 20 000) und PRÖSCHOLDT setzt zu seinem Agar Gentianaviolett H (GRÜBLER und HOLLBORN, Leipzig) 1 : 100 000 hinzu. Verschiedene Begleitbakterien, z. B. die Streptokokken säuern oft den Nährboden und machen damit das Gedeihen der Abortusbakterien unmöglich. Proteusbakterien werden durch Zusatz von Carbolsäure usw. (KLIMMER, 4) unterdrückt. HAUPT empfiehlt folgenden Agar.

Als Grundagar verwendet HAUPT einen Nähragar, der aus 2% Agar, 1% Liebig's Fleischextrakt, 1% Pepton Witte, 0,3% Kochsalz und 0,2% SÖRRENSEN'S sekundärem Natriumphosphat mit 2 Mol. Krystallwasser hergestellt ist. Das käufliche Natriumphosphat enthält 12 Mol. Wasser. Durch 14tägiges Liegenlassen an der Luft in dünner Schicht bei Zimmertemperatur verliert es das Wasser bis auf 2 Mol. Noch besser würde es sein, die 1%ige Fleischextraktlösung durch Rinderleberbrühe nach HUDDLESON [KLIMMER (3), S. 54] zu ersetzen. Zum Grundagar wird 1% einer 1,5%igen alkoholischen Bromthymolblaulösung hinzugefügt; $p_H = 6,8$ (grasgrün). Vor dem Gebrauch gibt man auf 100 ccm Grundagar noch 0,5 g Traubenzucker und 0,2 ccm einer 1%igen alkoholischen Lösung von basischem Fuchsin. Nach 10 Minuten langem Sterilisieren im Autoklaven bei 110° und nach Abkühlen auf 50° wird diesem Nährboden schließlich noch 10 ccm steriles Serum hinzugesetzt. Nach gutem Durchmischen wird das Ganze in 8—10 Petrischalen ausgegossen und zum Erstarren gebracht. Hierauf wird das auf Abortusbakterien zu untersuchende Material teils dichter, teils dünner ausgesät und 24 Std. unter aeroben Verhältnissen bei 37° bebrütet. Die hierbei aufgehenden Verunreinigungen werden gekennzeichnet. Die für weitere Untersuchungen geeigneten, nicht zu stark verunreinigten Platten werden mit der Bodenschale nach unten in eine geeignete Büchse mit luftdichtem Verschuß gebracht. In die Büchse wird mit einem bis auf den Boden reichenden Gummischlauch bei lose aufliegendem Deckel soviel Kohlensäure eingeleitet, als $\frac{1}{10}$ des Büchsenvolumens beträgt. Der Schlauch wird entfernt, die Büchse fest verschlossen und 4—5 Tage bei 37° gehalten. Werden hierauf die Platten entnommen, so zeigen sie zunächst einen roten Grund. Beim Lüften wird der Untergrund in etwa einer Stunde blau und die Abortuskolonien nehmen einen leicht bläulichen bis dunkelblauen Farbton an, während die Vergärer von Traubenzucker (Coli- und Salmonella- [Paratyphus-]bakterien usw.) rote bis gelbe Kolonien erkennen lassen.

Die BANG-Bakterien sind im *Blute* serologisch positiver, fiebernder *Personen* verhältnismäßig oft nachgewiesen worden, so hatte KRISTENSEN unter 23 Fällen 20 positive. In fieberfreien Zeiten pflegt dagegen das Blut bakterienfrei zu sein.

KRISTENSEN ging hierbei in der Weise vor, daß er 2—5 ccm Blut in flüssige Nährböden (Glucose-Citrat-Ascitesbouillon oder Pferdeserumbouillon oder vor allem Leberbouillon nach HUDDLESON) übertrug und bis 14 Tage bei 37° unter Zugabe von 10% Kohlensäure (S. 334) bebrütete. In Zwischenräumen von einigen Tagen wurde hieraus Ascites-(Serum-)Agar beimpft. Zur Identifizierung prüfte er die Bakterien auf ihr Wachstum bei Gegenwart von Kohlensäure (gut) und normaler Luft (schlecht), auf Ausbleiben der Säurebildung in Bromthymolblau-Traubenzuckerbouillon, auf Indolbildung bei 8 Tage langer Züchtung in trypsinverdaulichem Casein und auf Verflüssigung von Gelatine innerhalb von 17—21 Tagen (in kohlensäurehaltiger Atmosphäre). Ferner mußten die Bakterien bis zur Titergrenze agglutiniert werden, das makroskopische Aussehen der Kulturen und das mikroskopische der Bakterien (Grampräparat) typisch sein, keine Eigenbewegung zeigen und für Meerschweinchen (und tragende Kühe) pathogen sein.

Nach den negativen Ergebnissen im Tier- und Kulturversuch von MÄDER, ferner von FRIESS mit dem *Blut* von 131 serologisch positiven *Rindern* und von KRÜGER bei infizierten fiebernden Meerschweinchen kommen Abortusbakterien im Blute bei Rind und Meerschweinchen in der Regel nicht vor. Daß sie aber auch beim Rinde vorkommen können, hat HOERSCHELMANN durch Transfusionsversuche an Rindern und FITCH, BISCHOP und BOYD durch Kultur- und vor allem Meerschweinchenversuche nachgewiesen. Der Nachweis von Abortusbakterien gelang den amerikanischen Forschern in 4 von 123 Citratblutproben, ferner in 17 von 119 Harnproben und in 2 von 118 Kotproben. Bei künstlich infizierten Meerschweinchen treten die Bakterien kurz nach der Infektion im Blute auf, verschwinden aber bald wieder (24 Stunden nach intravenöser, 48 Stunden nach intraperitonealer, 32 Stunden nach intramuskulärer und 72 Stunden nach subcutaner Infektion).

Im Blut von infizierten Schweinen kommen nach den Untersuchungen von COTTON und BUCK (1932) häufig Abortusbakterien vor. 13 Versuchsschweine waren von der Conjunctiva aus infiziert worden. Abortusbakterien wurden 10—12 Tage nach der Infektion bei 5, 17—18 Tage p. i. bei 3, 24, 38, 40 und 42 Tage p. i. bei je 1 Schwein im Blute nachgewiesen. Der Nachweis gelang 1mal bei 5, 2mal bei 3 und 3mal bei 4 Schweinen. Die längste Dauer zwischen zwei erfolgreichen Nachweisen von Abortusbakterien im Blute betrug 22 Tage. Hinsichtlich des Abferkelns der Muttersauen lagen die erfolgreichen Bakterienachweise 6mal 1—35 Tage vor und 4mal 4—34 Tage nach der Geburt.

Über die Züchtung von Abortusbakterien aus der *Milch* sei auf S. 389 verwiesen.

Zum Nachweis der BANG-Bakterien in den *Faeces* haben AMOSS und POSTON die Keime in der Kotaufschwemmung zunächst durch Immunsorum agglutiniert und dann auf Eosin-Methylenblauplatten bzw. leicht alkalischem Nähragar gezüchtet. AMOSS und POSTON, LEAVELL und AMOSS, MORALES und OTERO, CARPENTER und BOAK u. a. ist der Nachweis von Abortusbakterien in den *Faeces* vom Menschen gelungen.

GÖTZE und MÜLLER haben Abortusbakterien im Kot von Rindern durch Fütterungsversuche an Rindern nachgewiesen. Aus dem Harn BANG-Kranker Personen züchteten TODD, CARPENTER und BOAK, McARTHUR und WIGMORE (über Traubenzuckerbouillon) Abortusbakterien rein.

Als Ausgangsmaterial für den Nachweis von Abortusbakterien in verworfenen *Feten* dient meist der Magen- bzw. Labmageninhalt, seltener die Lunge und andere Organe. HOBSTETTER züchtete die BANG-Bacillen aus dem Labmagen in 90%, aus Lunge in 73%, aus Leber, Niere und Herz in 30% und aus der Milz in 24% der Fälle rein. Nach ZWICK werden die Bakterien im Meconium angereichert. Er weist deshalb auf den großen Wert des Darminhaltes der Feten für die kulturelle Untersuchung hin.

c) Die Widerstandsfähigkeit.

Nach HENRICSSON bleiben die Abortusbakterien in sterilem Brunnenwasser bei 0, 10 und 18° mindestens 106 Tage lebensfähig, während sie bei 37° zwischen 19 und 27 Tage absterben. HORROCKS gibt die Lebensfähigkeit der Abortusbakterien in sterilem Leitungswasser mit 37 Tagen und in sterilem Seewasser mit 25 Tagen, SHAW im Leitungswasser mit 50 Tagen, in Tankwasser mit 10 Tagen in Trinkwasser mit 72 Tagen und in nicht sterilisiertem Seewasser mit 46 Tagen und CAMERON in sterilem Leitungswasser bei Zimmertemperatur mit 77 Tagen und bei — 4° C mit 114 Tagen an.

SCHILLING fand das Melitensebacterium in verunreinigtem Wasser und Harn 30 Tage und in sterilem Wasser 35—50 Tage lebensfähig. Die lange Lebensfähigkeit im Wasser ist epizootologisch bemerkenswert (S. 366f.).

In steriler, 0,85%iger Kochsalzlösung bleiben die Abortusbakterien bei Zimmertemperatur $\frac{1}{4}$ Jahr und länger lebensfähig und pathogen für Meer-schweinchen [BRÖDNER, CARPENTER (1924)], verlieren aber spätestens zwischen der 6. und 8. Woche ihre Virulenz für Mäuse (BRÖDNER). Auch in der Kultur büßen sie oft schon in wenigen Generationen ihre abortierende Wirkung auf trächtige Kaninchen (MOHLER), Rinder (SMITH und LITTLE) und Meerschweinchen [HUDDLESON (1922)] ein.

Im *graviden Uterus* können sich die Abortusbakterien während der ganzen Trächtigkeit, also 9 Monate (BANG) halten, dagegen verschwinden sie aus dem *nicht graviden Uterus* in etwa 3 Wochen. Im *Euter* können sie 7 Jahre und wohl auch noch länger vorkommen. Die BANGschen Bakterien blieben in mit Paraffin verschlossenen *Kulturen* in einem ungeheizten, nach Süden gelegenen Zimmer zum Teil $4\frac{1}{4}$ Jahr vermehrungsfähig [KLIMMER (5)] und im *Uterusexsudat*, das in steriler Bouillon aufbewahrt wurde, 7 Monate (MCFADYEAN und STOCKMAN), in infizierten *Placenten* 4 Monate (COTTON, SCHROEDER), im Magen- und Darminhalt von Abortusfeten bei Aufbewahrung im Eisschrank 6 Monate (ZELLER), in sterilem feuchten *Kuhkot* 75 Tage lebensfähig, dagegen gingen sie in trockenem *Kuhkot* bei 37° in wenigen Tagen (ZWICK und WEDEMANN) zugrunde. Wurde der Rinderkot in Reagensgläser bei Zimmertemperatur gehalten und allmählich getrocknet, so blieben sie 120 Tage, im ungeheizten Keller 100 Tage und bei Gegenwart von Fäulnis 77 Tage lebensfähig (CAMERON). In sterilem *Rinderharn* sterben sie nach POHL, ZWICK und WEDEMANN in einem und nach RAUCHBAAR erst in 9 Tagen, nach HORROCKS in 6 und nach CAMERON in 4 Tagen bei Zimmertemperatur ab. Auch in *Jauche* und auf jauchedurchtränktem Stallboden sterben sie bald ab (ZELLER), dagegen sind sie im Erdboden meist ziemlich lange lebensfähig gefunden worden, so von HORROCKS in sterilem, gedüngtem, trockenem Boden 69 Tage, in Boden, welcher der natürlichen

Trocknung ausgesetzt und nach 27 Tagen nicht mehr feucht war, 43 Tage, in vollkommen trockenem rotem „Sliema“-Boden 21 Tage, in feuchtem Boden 72 Tage, in gedüngter, nicht sterilisierter Gartenerde 21 Tage, in sterilem, trockenem Sand 20 Tage und in faulem, überdüngtem Boden 7 Tage. CAMERON fand *Brucella abortus* noch vermehrungsfähig mindestens 121 Tage in einem bei Gegenwart von Nährmaterial getrockneten Boden, dagegen nur 72 Tage, wenn der Boden ohne Nährmaterial getrocknet wurde. Ist der Boden stark der Austrocknung ausgesetzt, so sterben die Abortusbakterien bald ab; so beobachtete CAMERON, daß die Abortusbakterien in einem Boden, der in dünner Schicht in einer Petrischale im angeheizten Keller im Oktober der schnellen Trocknung ausgesetzt war, bereits in 4 Tagen abgestorben waren, während sie im Februar, sonst aber unter den gleichen Verhältnissen gehalten, 72 Tage lebten.

Intensives *Sonnenlicht* tötet sie in oberflächlicher Schicht in wenigen Stunden. *Austrocknung* vernichtet die Brucellen in dünner Schicht in wenigen Tagen, dagegen können sie in kompakteren Massen die Austrocknung Wochen und Monate lang überstehen. Die Abtötung trat ein bei Antrocknung einer wäßrigen Bakterienaufschwemmung an Deckgläser in 16 Tagen und an Gewebe in 80 Tagen (HORROCKS), an Sackleinwand, die auf dem Laboratoriumstisch gehalten wurde, in 5 Tagen, dagegen bei einer Aufbewahrung im ungeheizten Keller erst in 30 Tagen ein (CAMERON).

Durch *Erhitzen* werden sie leicht abgetötet, so nach ZWICK und WEDEMANN in 2 Stunden bei 55°, in 10—15 Min. bei 60°, in 5—10 Min. bei 65°; Rinder- und Menschenstämme nach BOAK und CARPENTER in 15 Min. bei 60°, Schweinestämme in 20 Min. bei 60°, Rinderstämme nach KRISTENSEN in 30 Min. bei 60°, Rinder- und Schweinestämme nach MURRAY, McNUTT und PURWIN bei 62—63° in 3 Min. und nach ZELLER auf Schrägagar (Wasserbad) bei 55° in 25—30 Min., bei 60° in 10—15 Min., bei 65° in 5—10 Min. und in Milch (AHLBORNScher Vierzellendauererhitzer) bei 60—63° in 10 Min.

Hiernach werden sie bei der *Dauer-* (PRÖSCHOLDT, ZELLER, WEDEMANN, LANGE und GILDEMEISTER, BOAK und CARPENTER) und *Hochpasteurisierung* der *Milch* (vgl. auch S. 393) und bei der *Packung* des *Düngers* vernichtet.

Auch gegen die beim Säuern der Milch usw. auftretende Milchsäure sind die Abortusbakterien nur wenig widerstandsfähig. Nach LEE und VAN DER HOEDEN tötet sie schon ein $p_H = 5,0$, nach LERCHE jedoch erst ein $p_H 4,0-4,2$. Nach LERCHE beträgt die Lebensdauer der Abortusbacillen

bei einem Säuregrad von	8—12 H.-S. ¹	= p_H	6,7—6,1	mehrere Monate,
„ „ „ „	20—30	„ = „	5,4—4,2	mehrere Wochen,
„ „ „ „	30—35	„ = „	4,2—4,0	4—6 Tage,
„ „ „ „	35—40	„ = „	4,0—3,9	einige Tage,
„ „ „ „	40—45	„ = „	3,9—3,7	1—2 Tage,
und „ „ „ „	über 45	„ = „	unter 3,7	1 Tag und weniger.

Zum Vergleich erwähne ich, daß eine Milch mit 7—9 H.-S. unverdorben ist, mit 12 H.-S. beim Kochen und etwa mit 30 H.-S. bei Zimmertemperatur gerinnt, bei weiterem Stehen steigt der Säuregrad etwa bis 45 H.-S.

In saurer Milch usw. sterben die BANGSchen Bakterien nach MAZÉ und CÉSARI, sowie LERCHE in 2 und nach DRESCHER und HOPFENGÄRTNER in 15 Tagen

¹ H.-S. = Henkel-Soxhlet.

ab und sind nach LERCHE mit Einsetzen der Gerinnung schon stark an Zahl vermindert. Über die Tenacität der Abortusbakterien in Milch und Molkereiprodukten sei auf S. 374 verwiesen.

Auch gegen die üblichen Desinfektionsmittel sind sie wenig widerstandsfähig. Sie werden abgetötet durch 2,5%ige Kresolseifenlösung in 50 Min., 5%ige Kresolseifenlösung in 30 Min., 1%ige Kresolschwefelsäure in 20 Min., 2%ige Kresolschwefelsäure in 10 Min., 3%ige Kresolschwefelsäure in 5 Min., 3%ige Carbonsäure in 100 Min., 2,5%ige Formalinlösung in 40 Min., 1%ige Salzsäure + 8% Kochsalz in $\frac{1}{4}$ Min., Chlorkalkmilch 1 : 20 in 80 Min. und in Kalkmilch 1 : 10 in $3\frac{1}{2}$ Stunden (ZWICK und WEDEMANN).

Auch die praktisch wichtige Beobachtung von HOLTH (1930), die er in seinem Referat auf dem XI. Internationalen tierärztlichen Kongreß mitteilte, sei hier erwähnt. Ein Kuhstall, der gereinigt worden ist und während des Sommers leer gestanden hat, wurde stets frei von Infektion befunden.

d) Die Unterscheidung der verschiedenen Brucellaformen.

In die Gattung *Brucella* gehört, wie S. 329 erwähnt, 1. *Brucella abortus* Bang, der Erreger des infektiösen Verkaltens, 2. *Brucella melitensis* Bruce, der Erreger des Malta- oder Mittelmeerfiebers und 3. *Brucella suis* Huddleson, der Erreger des Schweineabortus. Alle 3 Formen sind menschenpathogen, und alle 3 stimmen in ihren Eigenschaften im allgemeinen überein und entsprechen dem vorstehend entworfenen Bilde, dennoch sind die 3 Formen nicht völlig identisch. Es bestehen nicht nur Unterschiede in ihrer Verbreitung und Pathogenität, sondern auch in ihrem morphologischen und biologischen Verhalten.

Als *morphologischen Unterschied* gibt DUNCAN an, daß Abortusbakterien auf dem Nährboden nach FILDES zu 2—3 μ langen Stäbchen auswachsen, während *Brucella melitensis* die Kokkenform beibehält.

Zahlreicher sind die *biologischen Unterschiede*.

Brucella melitensis wächst in der aus tierischem Material angelegten Erstkultur bei *Luftzutritt*, *Brucella abortus* dagegen nicht. Ein Luftgemisch mit 5—10% *Kohlensäure* beschleunigt das Wachstum von bovinen Stämmen und hemmt dasselbe von porcinen und caprinen *Brucella*-formen. Voraussetzung für diese Trennung ist aber eine nicht allzu massive Aussaat. Nach den Untersuchungen von WEIGMANN (3) verlieren die BANG-Bakterien durch $3\frac{1}{2}$ Monate langem *Aufenthalt in der Ziege* ihre Eigenschaft, nur bei Gegenwart von 10% CO₂ zu wachsen, und ihr Verhalten gegen Thionin und Methylviolett nicht. Der Abortusbacillus in Rhodesia weicht nach HARDY und DUNCAN von dem Verhalten der sonstigen Abortusstämme ab. Ein völliges Fehlen von Kohlensäure unterbindet das Wachstum aller Stämme aus der *Brucella*-gruppe. Diese Angaben von MCALPINE und SLANETZ haben KRISTENSEN und HOLM bestätigt.

Zur Unterscheidung der einzelnen Stämme der Abortus-Melitensisgruppe bedient man sich nach dem Vorschlag von HUDDLESON und seinem Mitarbeiter ABELL eines *Farbzusatzes zum Nährboden*.

So hemmt *Gentianaviolett* 1 : 50 000—1 : 100 000 zu Ochsenleber-Fleischbrühagar (p_H 6,6) oder flüssigen Nährböden (OLITZKI und BROMBERG) alle untersuchten 95 BANGschen Abortusstämme zum Teil stark, zum Teil unterdrückt es das Wachstum vollständig (1 Rinderstamm, mehrere Menschen- und

alle Schweinestämme), während 42 Melitensisstämme zum Teil nicht, zum Teil nur leicht gehemmt werden. Gentianaviolett 1 : 100 000—1 : 250 000 beeinflußt Melitensisstämme nicht, während in einer Dichte von 1 : 50 000—1 : 100 000 auch einige Melitensisstämme gehemmt werden. Später teilt HUDDLESON mit, daß *Thionin* (1 : 30 000) *Brucella abortus*, aber nicht *Brucella melitensis* und *suis* unterdrückt. *Methylviolett* hemmt *Brucella suis* für 72 Stunden völlig, dagegen *Brucella melitensis* und *abortus* nur schwach. Bei Gegenwart von *Pyronin* 1 : 100 000 wächst die Rinderabortusform üppig, der Schweinetyt nicht. *Brucella melitensis* wächst auf thionin- und pyroninhaltigen Nährböden. Mit Hilfe dieser Farbzusätze wurden 133 Stämme als *Brucella melitensis*, 352 als *Brucella abortus* BANG und 172 als *Brucella suis* identifiziert (HUDDLESON 1931). *Pyronin* 1 : 20 000 hemmt alle Formen. Als die geeignetste Konzentration hat sich 1 : 30 000 erwiesen. Dagegen hemmen *Krystallviolett*, *Fuchsin* und *Malachitgrün* (1 : 25 000—1 : 250 000) *Brucella melitensis* stärker als *Brucella abortus* (Saita). KRISTENSEN und HOLM verwendeten *Methylviolett* (6 B) und *Thionin* in Leberagar von p_H 6,5 und stellten fest, daß die bovinen, humanen¹ und europäischen porcinen Abortusstämme in 68 Stunden bei Gegenwart von *Methylviolett* (1 : 37 500) gut, dagegen auf Zusatz von *Thionin* (1 : 75 000) meist nicht, selten nur spärlich wachsen; gerade umgekehrt verhielten sich der *Melitensis*- und der (amerikanische) *Suistyp*. Vereinzelte Stämme lassen einen Unterschied nicht erkennen.

KRISTENSEN führte die *Methylviolett*-*Thionin*probe in folgender Weise durch: Platten von Leberagar (p_H etwa 6,7) werden mit *Methylviolett* (HUDDLESON verwendete hierfür mitunter auch *Fuchsin*) bzw. *Thionin* (EHRlich-HOYER) (SCHULTZ Nr. 348; 2 Ed. National Aniline and Chemical Co. Inc. New York) in den Verdünnungen 1 : 3125, 6250, 12 500, 25 000, 50 000, 100 000 und 200 000 gegossen; zum Vergleich dienen Platten ohne Farbstoffzusatz. Mit einer frischen Kultur von jedem Stamm wird eine Aufschwemmung in Bouillon von der Dichte $\frac{1}{2}$ —1 bereitet. Davon wird mit einer sehr kleinen Öse ein Feld von etwa 1 qcm dicht besät. Sämtliche Versuche werden doppelt angestellt und der eine Plattensatz aerob, der andere in einem Luftgemisch mit 10% Kohlensäure bei 37° bebrütet. Die Ablesung erfolgt nach 66—70 Stunden.

Die verschiedenen Handelspräparate desselben Farbstoffes sind nicht immer gleich wirksam. *Thionin* ist schwer vollständig löslich, deshalb sind diese Lösungen vor der Verwendung gut umzuschütteln. Die Farbstoffe werden in $\frac{1}{2}$ %igen wässerigen Lösungen den Nährböden zugesetzt. KRISTENSEN und WEIGMANN hatten mit *Methylviolett* und *Thionin* zur Stammtrennung der *Brucella* (auf der einen Seite BANG-Rinder- und Menschenstämme¹ und auf der anderen Seite *Melitensis*- und amerikanische Schweinestämme) im allgemeinen günstige Erfolge, wenn auch Ausnahmen gelegentlich vorkamen. Nach PLASTRIDGE und McALPINE war das Verhalten gegen *Methylviolett* und *Thionin* konstanter als die noch zu erwähnende Traubenzuckervergärung.

Zu einer solchen Formendifferenzierung eignen sich aber keineswegs alle Farbstoffe, so fand HUDDLESON (1927) *Malachitgrün*, *Brillantgrün* und *Pikrinsäure* ungeeignet.

ZELLER (1931) beobachtete, daß von 36 angeblichen *Melitensis*stämmen aus Italien, Spanien und Amerika sich 27 typisch verhielten; 4 glichen in geringem Maße und 3 völlig Stämmen vom Schwein. Ein Ziegenstamm aus Sizilien

¹ Bei den humanen Stämmen KRISTENSENs und WEIGMANNs handelt es sich um aus den Menschen gezüchtete BANG-Abortusbakterien.

war ein typischer Melitensisstamm. Von 63 aus dem Rind gezüchteten BANG-Stämmen reagierten 50 als charakteristische Angehörige dieser Gruppe. 11 in den letzten Jahren in Deutschland isolierte Stämme glichen mehr oder weniger dem Melitensistyp. 2 in Amerika aus Kuhmilch gezüchtete Kulturen verhielten sich auf den Farbplatten wie der Schweinetyp. 14 in Deutschland und Dänemark aus Menschen isolierte Stämme verhielten sich wie bovine BANG-Stämme, während unter 21 amerikanischen nur 4 wie Rinder- und 17 wie Schweinestämme reagierten. ZELLER ist der Meinung, daß mit der HUDDLESONSchen Methode zweifellos eine gewisse Differenzierung innerhalb des Genus *Brucella* möglich ist, daß jedoch zahlreiche Ausnahmen vorkommen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch K. F. MEYER und EDDIE u. a.

Dagegen fanden MARSHALL und JARED, daß die Bakterienentwicklungshemmung von Farbstoffen (Gentianaviolett, besonders Fuchsin, Brillantgrün, Methylenblau, Thionin usw.) auf *Brucella* bei verschiedenen Stämmen derart verschieden ist, daß sich regelmäßig Beziehung zu ihrer caprinen, bovinen bzw. porcinen Herkunft nicht feststellen lasse. 4 verschiedene Sorten Thionin hatten verschiedene Wirkungsgrade auf verschiedene Stämme. Die R-Form war weniger empfindlich als die S-Form.

Bei unseren Untersuchungen über die hemmende Wirkung von abgestuften Zusätzen verschiedener Farbstoffe zum Nährboden auf das Wachstum der *Brucella*stämme folgten wir im allgemeinen der Versuchsanordnung von KRISTENSEN. Als Nährboden diente Leberbrühagar, pH 6,8. Die Zahl der aus dem Menschen gezüchteten und geprüften Abortusstämme betrug 80. Ferner wurden 9 Melitensisstämme, 19 Schweinestämme (11 amerikanische, 4 dänische und 4 ungarische) untersucht. Wir erhielten das sehr umfangreiche *Brucella*-material von den hygienischen Instituten der Universitäten Breslau, Heidelberg, Kiel und Zürich, vom Reichsgesundheitsamt Berlin-Dahlem, von der Staatlichen Bakteriologischen Untersuchungsanstalt München, von dem Landestierseuchenamt in Rostock, von dem Statens-Serum-Institut Kopenhagen, von dem Statens Bakteriologiska Laboratorium Stockholm, dem Städtischen hygienisch-bakteriologischen Untersuchungsamt Berlin-Charlottenburg und von The George Williams Hooper Foundation for Medical Research, University of California San Francisco. Es ist mir eine angenehme Pflicht, allen Herren, die uns mit diesem wertvollen Material versorgten, meinen besten Dank auch an dieser Stelle auszusprechen.

Schließlich wurden noch eine größere Anzahl im Veterinär-hygienischen Institut der Universität Leipzig rein gezüchteter Rinderstämme zu den vergleichenden Untersuchungen herangezogen. Die Arbeiten wurden von Herrn Prof. Dr. HAUPT und Fräulein HOFMANN durchgeführt. Auch ihnen danke ich an dieser Stelle für ihre wertvolle Unterstützung. Als wachstumshemmende Zusätze prüften wir Methylviolett 6 B, Gentianaviolett, Trypaflavin, Thionin, Pyronin und Fuchsin in den Konzentrationen 1:3125, 1:6250, 1:12500, 1:50000, 1:100000 und 1:200000, ferner Rivanol, Trypanrot, Trypanblau, Entozon, und Optochin. Hier betrug die Dichte 1:390, 1:781, 1:1562, 1:3125 und 1:6250.

Zur Aussaat benutzten wir im allgemeinen eine Aufschwemmung von einer Schrägagarkultur (Röhrchendurchmesser 13 mm) in 4 ccm Kochsalzlösung. Nach unseren Kontrollversuchen übte die Dichte der Bakterienaufschwemmung keinen Einfluß auf das Endergebnis aus. In dieser Richtung prüften wir neben obiger

Konzentration Verdünnung 1:5, 1:10 und 1:25. Durch die Verdünnung der Bakterienaufschwemmung wurde die Wachstumsgrenze etwas nach der stärkeren Verdünnung der Farbstoffzusätze verschoben. Die mit Gentianaviolett, Methylviolett, Pyronin, Fuchsin, Thionin, Rivanol, Trypanrot und Entozon erhaltenen Ergebnisse sind unter Berücksichtigung der im Schrifttum vorliegenden Angaben in nachfolgende Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Einfluß von Farbzusätzen auf das Wachstum der Brucellaformen.

	Brucella abortus				Brucella melitensis				Brucella suis		
	H	Kr	S	Kl	H	S	Kr	Kl	H	Kr	Kl
Gentianaviolett	—			+	+			—	—		—
Methylviolett	+	+		+	+		—	—	—	—	—
Thionin	—	—		—	+		+	—	+	+	—
Pyronin	++			++	+			+	—		—
Fuchsin				++		—		+			—
Rivanol			+	++				+			—
Trypanrot				+				+			++
Entozon				+				++			—

Zeichenerklärung:

H HUDDLESON (und ABELL),
 Kr KRISTENSEN und HOLM,
 S SAITTA, Kl KLIMMER.

— Hemmung,
 + Wachstum,
 ++ üppiges Wachstum;

} diese Angaben
 sind relativ.

Gentianaviolett hemmte von 8 *bovinen* Stämmen selbst in stärkster Konzentration (1 : 3125) nur 3, in der zweitstärksten Dichte (1 : 6250) wuchsen alle Stämme. Die Beeinflussung von 2 *Melitensisstämmen* war der von den 3 letztgenannten *bovinen* gleich. 7 weitere *Melitensisstämmen* wurden selbst von der Konzentration 1 : 25 000 bis 1 : 200 000 noch völlig gehemmt. Von 11 *amerikanischen Suisstämmen* trat volle Hemmung ein bei 1 : 25 000 bei 2 Stämmen, 1 : 100 000 bei 1 Stamm und 1 : 200 000 bei den übrigen 8 Stämmen. Von 4 *ungarischen* Stämmen aus dem Schwein wurden 2 durch eine Dichte von 1 : 3125 kaum und 2 durch eine Dichte 1 : 200 000 völlig gehemmt.

Methylviolett B verhielt sich gegenüber den 8 *bovinen*, 9 *Melitensis*-, 11 *amerikanischen* und 4 *ungarischen* aus dem Schwein gezüchteten Stämmen wie das erwähnte *Gentianaviolett*.

Thionin hemmte von 8 *bovinen* Stämmen 1mal bei einer Dichte des Thionins von 1 : 6250, 3mal von 1 : 25 000, 2mal von 1 : 100 000 und 2mal von 1 : 200 000; von 9 *Melitensisstämmen* 1mal bei einer Dichte von 1 : 12 500, 1mal von 1 : 50 000 und 7mal von 1 : 200 000; von 11 *amerikanischen Suisstämmen* 2mal bei einer Dichte von 1 : 12 500, 8mal von 1 : 100 000 und 1mal von 1 : 200 000; von 4 *ungarischen* aus dem Schwein gezüchteten Stämmen 3mal bei einer Dichte von 1 : 12 500 und 1mal von 25 000.

Pyronin hemmte von 8 *bovinen* Stämmen bei einer Dichte von 1 : 3125 6mal nicht und 1mal vollständig; 1mal trat die Hemmung erst bei einer Dichte von 1 : 6250 ein.

Von 9 *Melitensis*stämmen wuchsen 2 bei einer Dichte von 1 : 3125; die übrigen 7 Stämme wurden gehemmt, und zwar 2 bei einer Dichte des Pyronins von 1 : 12 500, 1 von 1 : 25 000, 2 von 1 : 100 000 und 1 Stamm bei einer Dichte des Pyronins von 1 : 200 000.

Die 11 *amerikanischen Suis*stämmen wurden vom Pyronin in der gleichen Weise wie vom Thionin gehemmt. 2 von 4 *ungarischen* Schweinestämmen wuchsen gut bei einer Dichte des Pyronins von 1 : 3125, und die beiden anderen wurden noch durch eine Dichte von 1 : 50 000 gehemmt.

Fuchsin hemmte alle 8 *bovine* Stämme selbst bei einer Dichte von 1 : 3125 nicht. Von 8 *Melitensis*stämmen verhielten sich 5 wie die bovinen; 2 wurden von einer Fuchsin dichte 1 : 12 500 und 1 von 1 : 200 000 gehemmt.

Von den 11 *amerikanischen Suis*stämmen wurden 3 bei einer Dichte von 1 : 12 500, 1 von 1 : 25 000, 6 von 1 : 50 000 und 1 Stamm von 1 : 200 000 gehemmt. 2 *ungarische* Stämme wuchsen bei einer Fuchsin konzentration 1 : 3125 gut, während 2 bei einer Dichte von 1 : 50 000 gehemmt wurden.

Rivanol ließ 6 von 8 *bovinen* Stämmen selbst in einer Konzentration von 1 : 781 gut wachsen, 2 wurden bei einer Dichte von 1 : 6250 gehemmt.

Die 8 *Melitensis*stämmen verhielten sich verschieden. 2 wuchsen bei einer Dichte von 1 : 781 gut, während 2 andere hier gehemmt wurden. Ferner trat Hemmung ein bei je 1 Stamm bei einer Rivanolkonzentration von 1 : 1562, 1 : 3126 und 1 : 6250.

Von den 11 *amerikanischen Suis*stämmen wurden gehemmt 6 bei einer Rivanolkonzentration 1 : 1562, 3 bei 1 : 3125 und 2 bei 1 : 6250. Die Hemmung bei den 4 *ungarischen* Schweinestämmen lag in je 1 Fall bei einer Dichte von 1 : 390, 1 : 781, 1 : 1562, 1 : 3125 und 1 : 6250.

Trypanrot in einer Dichte von 1 : 781 ließ alle 8 Rinderstämmen, von den 8 *Melitensis*stämmen nur 4 bis sehr gut wachsen; je 2 *Melitensis*stämmen wurden von dieser und einer Konzentration 1 : 3125 gehemmt. Von den 11 *amerikanischen Suis*stämmen wuchsen 2 bei einer Dichte von 1 : 390 und die übrigen Stämme bei 1 : 781 sehr gut. Die *ungarischen* Stämme gediehen bei 1 : 390 gut.

Trypanblau in einer Dichte von 1 : 390 ließ alle 8 *bovinen* Stämme gut wachsen. Von den 8 *Melitensis*stämmen wuchsen 2 bei dergleichen und 3 Stämme bei einer Trypanblaudichte 1 : 781 gut und 3 wurden bei dieser Dichte gehemmt. Von den 11 *amerikanischen Suis*stämmen wuchsen 2 bei einer Dichte von 1 : 390 und 7 bei 1 : 781, während 2 bei 1 : 781 gehemmt wurden. Von 4 *ungarischen* Stämmen zeigten 2 bei 1 : 781 Wachstum und je 1 Stamm bei 1 : 1562 bzw. 1 : 3125 Hemmung.

Entozon ließ in einer Dichte 1 : 781 alle 8 *bovinen* und 4 von 7 *Melitensis*stämmen gut wachsen, während je 1 *Melitensis*stamm gehemmt wurde durch eine Entozondichte von 1 : 781, 1 : 1582 und 1 : 3125. Von 10 *amerikanischen Suis*stämmen wurden 2 bei einer Dichte von 1 : 781 und 8 von 1 : 1562 gehemmt. Von den 4 *ungarischen* Stämmen wuchsen 2 bei einer Dichte von 1 : 781 und je 1 Stamm wurde gehemmt von 1 : 1562 und 1 : 3125.

Die aus dem *Menschen* gezüchteten Brucellastämme zeigten folgendes Verhalten (nach Vorstehendem wird die gewählte Ausdrucksweise hoffentlich verständlich sein):

Methylviolett; Brucellastämme aus

Deutschland (29)

2mal	Wachstum	bei 1 :	3 125
6 „	Hemmung	„ 1 :	3 125
6 „	„	„ 1 :	6 250
4 „	„	„ 1 :	12 500
2 „	„	„ 1 :	25 000
1 „	„	„ 1 :	100 000
1 „	„	„ 1 :	200 000

Schweden (12)

1mal	Hemmung	bei 1 :	3 125
3 „	„	„ 1 :	12 500
5 „	„	„ 1 :	25 000
2 „	„	„ 1 :	50 000
1 „	„	„ 1 :	100 000

Dänemark (32)

17mal	Wachstum	bei 1 :	3 125
10 „	Hemmung	„ 1 :	3 125
1 „	„	„ 1 :	12 500
1 „	„	„ 1 :	50 000
1 „	„	„ 1 :	100 000
2 „	„	„ 1 :	200 000

Schweiz (10)

8mal	Hemmung	bei 1 :	12 500
1 „	„	„ 1 :	25 000
1 „	„	„ 1 :	50 000

Gentianaviolett:

Deutschland (23)

8mal	Wachstum	bei 1 :	3 125
6 „	Hemmung	„ 1 :	3 125
4 „	„	„ 1 :	6 250
3 „	„	„ 1 :	12 500
1 „	„	„ 1 :	25 000
1 „	„	„ 1 :	50 000

Schweden (12)

1mal	Hemmung	bei 1 :	3 125
1 „	„	„ 1 :	6 250
3 „	„	„ 1 :	12 500
5 „	„	„ 1 :	25 000
1 „	„	„ 1 :	100 000
1 „	„	„ 1 :	200 000

Dänemark (32)

23mal	Wachstum	bei 1 :	3 125
4 „	Hemmung	„ 1 :	3 125
1 „	„	„ 1 :	6 250
1 „	„	„ 1 :	25 000
3 „	„	„ 1 :	200 000

Schweiz (10)

6mal	Hemmung	bei 1 :	6 250
2 „	„	„ 1 :	12 500
1 „	„	„ 1 :	25 000
1 „	„	„ 1 :	200 000

Thionin:

Deutschland (23)

3mal	Hemmung	bei 1 :	12 500
1 „	„	„ 1 :	25 000
1 „	„	„ 1 :	50 000
6 „	„	„ 1 :	100 000
12 „	„	„ 1 :	200 000

Schweden (12)

12mal	Hemmung	bei 1 :	200 000
-------	---------	---------	---------

Dänemark (19)

1mal	Hemmung	bei 1 :	50 000
16 „	„	„ 1 :	100 000
2 „	„	„ 1 :	200 000

Schweiz (10)

10mal	Hemmung	bei 1 :	200 000
-------	---------	---------	---------

Pyronin:

Deutschland (22)

15mal	Wachstum	bei 1 :	3 125
4 „	Hemmung	„ 1 :	3 125
1 „	„	„ 1 :	6 250
2 „	„	„ 1 :	50 000

Schweden (12)

3mal	Wachstum	bei 1 :	3 125
6 „	Hemmung	„ 1 :	3 125
1 „	„	„ 1 :	6 250
1 „	„	„ 1 :	25 000
1 „	„	„ 1 :	200 000

Dänemark

16mal	Wachstum	bei 1 :	3 125
1 „	Hemmung	„ 1 :	3 125
2 „	„	„ 1 :	12 500
1 „	„	„ 1 :	50 000

Schweiz (10)

5mal	Wachstum	bei 1 :	3 125
3 „	Hemmung	„ 1 :	3 125
1 „	„	„ 1 :	100 000
1 „	„	„ 1 :	200 000

Fuchsin:

Deutschland (23)	Dänemark (32)
19mal Wachstum bei 1 : 3 125	29mal Wachstum bei 1 : 3 125
4 „ Hemmung „ 1 : 3 125	1 „ Hemmung „ 1 : 3 125
	2 „ „ „ 1 : 12 500
Schweden (12)	Schweiz (10)
10mal Wachstum bei 1 : 3 125	9mal Wachstum bei 1 : 3 125
2 „ Hemmung „ 1 : 100 000	1 „ Hemmung „ 1 : 200 000

Rivanol:

Deutschland (23)	Dänemark (32)
2mal Wachstum bei 1 : 781	14mal Wachstum bei 1 : 781
3 „ Hemmung „ 1 : 781	12 „ Hemmung „ 1 : 781
15 „ „ „ 1 : 1 562	4 „ „ „ 1 : 1 562
3 „ „ „ 1 : 3 125	1 „ „ „ 1 : 3 125
	1 „ „ „ 1 : 200 000
Schweden (12)	Schweiz (10)
1mal Hemmung bei 1 : 781	1mal Hemmung bei 1 : 781
2 „ „ „ 1 : 1 562	3 „ „ „ 1 : 1 562
7 „ „ „ 1 : 3 125	4 „ „ „ 1 : 3 125
2 „ „ „ 1 : 6 250	2 „ „ „ 1 : 6 250

Trypanrot:

Deutschland (23)	Dänemark (28)
23mal Wachstum bei 1 : 390	12mal Wachstum bei 1 : 390
	11 „ Hemmung „ 1 : 390
	3 „ „ „ 1 : 781
	2 „ „ „ 1 : 1 562
Schweden (12)	Schweiz
3mal Hemmung bei 1 : 390	6mal Hemmung bei 1 : 390
8 „ „ „ 1 : 781	3 „ „ „ 1 : 781
1 „ „ „ 1 : 1 562	1 „ „ „ 1 : 3 125

Trypanblau:

Deutschland (23)	Dänemark (32)
23mal Wachstum bei 1 : 390	32mal Wachstum bei 1 : 390
Schweden (12)	Schweiz (10)
12mal Wachstum bei 1 : 390	9mal Wachstum bei 1 : 390
	1 „ Hemmung „ 1 : 390

Entozon:

Deutschland (23)	Dänemark (32)
19mal Hemmung bei 1 : 781	23mal Wachstum bei 1 : 781
3 „ „ „ 1 : 1 562	6 „ Hemmung „ 1 : 781
1 „ „ „ 1 : 6 250	3 „ „ „ 1 : 1 562
Schweden (12)	Schweiz (10)
1mal Wachstum bei 1 : 781	6mal Hemmung bei 1 : 781
3 „ Hemmung „ 1 : 781	3 „ „ „ 1 : 1 562
6 „ „ „ 1 : 1 562	1 „ „ „ 1 : 6 250
2 „ „ „ 1 : 6 250	

Optochin hemmte alle Brucellaformen mehr oder weniger gleichmäßig. Auch bei unseren Untersuchungen wurden mehrere Stämme beobachtet, die sich abweichend von dem aufgestellten Schema verhielten, trotzdem ihre Zugehörigkeit als feststehend angenommen werden muß.

HUDDLESON und ABELL haben ferner beobachtet, daß die Schweineabortusstämme reichlich *Schwefelwasserstoff*, die Rinderstämme weniger und die Melitensis- und nicht agglutinablen Paramelitensisstämme noch weniger oder keinen

Schwefelwasserstoff bilden. FAVILLI und ZELLER bestätigten im allgemeinen obige Angaben; sie fanden reichliche Schwefelwasserstoffbildung von bovinen, porcinen und humanen Abortusstämmen, dagegen keine oder nur sehr geringe von caprinen, ovinen und humanen Melitensis- und Paramelitensisstämmen. ZELLER beobachtet auch hier bei BANG-Stämmen Ausnahmen. PUGNANI fand bei 80% der Abortusstämme, bei 14% der Melitensisstämmen und bei keinem Paramelitensisstamm Schwefelwasserstoffbildung.

Bei der Nachprüfung der an aerobes Wachstum gewöhnten Stämme auf Leberagar ($p_H = 6,5$) mit darüber aufgehängtem Streifen Bleiacetatpapier konnten KRISTENSEN und HOLM diese Angaben zunächst nicht bestätigen. Es trat überhaupt so gut wie keine Schwärzung auf. Wurde der Leberagar mit Bleiacetat versetzt, so kam es überall zur Schwärzung. In beiden Fällen traten also Stammesunterschiede nicht hervor.

Später setzte KRISTENSEN nach dem Vorschlag von FAVILLI $1/200$ — $1/100$ % Cystin zum Leberagar und konnte sowohl in Cystin-Leberagar als auch in unversetztem Leberagar bei dem bovinen Abortustyp deutliche Schwefelwasserstoffbildung mit Bleipapier feststellen. Dagegen gaben die dänischen porcinen Abortusstämme im Gegensatz zu den amerikanischen Suistyp keinen Schwefelwasserstoff. Läßt der Leberagar allein schon H_2S -Bildung von Abortusstämmen zu, so ist der Cystinzusatz zu unterlassen. Frisch isolierte Melitensisstämmen bildeten keinen Schwefelwasserstoff. Nach PALTRINIERI war die Bildung von Schwefelwasserstoff unregelmäßig und keine bestimmte Eigenschaft der Abortusstämme.

Nach MCALPINE und SLANETZ kann *Brucella suis* und *melitensis* *Glucose* in 1%iger Peptonbouillon *ausnützen* und *etwas Säure bilden*, d. h. der *Alkalibildung stärker als auf zuckerfreien Nährböden entgegenwirken*, was die Rinderabortusstämme nur in sehr geringem Maße vermögen. KRISTENSEN und HOLM wiederholten diese Versuche mit Fairchildspepton (wie MCALPINE und SLANETZ) und mit Bactopepton, die sich gleich verhielten. In einer 1%igen Peptonlösung teils ohne und teils mit 1% Glucose züchteten sie die einzelnen Stämme 7 Tage und stellten dann jeweils in beiden Kulturen p_H fest; zuweilen setzten sie auch Phenolrot in Verdünnung 1:80000 als Indicator hinzu. 3 amerikanische Schweinestämme verhielten sich so, wie es die amerikanischen Forscher angegeben haben. Dagegen fanden die beiden dänischen Forscher auch bei Menschen- und Rinderabortusstämmen ein recht ähnliches Verhalten, also einen deutlich wahrnehmbaren, wenn auch etwas geringeren Unterschied zwischen p_H im Glase ohne und im Glase mit Traubenzucker. Das End- p_H im Glucoseglas lag bei den Rinder- und dänischen Menschenabortusstämmen höher (7,5) als bei dem amerikanischen Schweinety (7,1). Das End- p_H lag bei den Melitensisstämmen in der Mitte (7,2—7,4). Diese Probe scheint als Unterscheidungsmerkmal zwischen *Brucella abortus* und *Brucella suis* verwendbar zu sein, wohingegen es eine sichere Unterscheidung zwischen diesen beiden Gruppen und *Brucella melitensis* kaum ermöglicht. Nach ZOBELL und MEYER war das End- p_H bei Gegenwart von Glucose bei 16% der bovinen Abortusstämme 6,2 und darunter, bei 33% der bovinen Abortusstämme 7,3 und darüber, bei 86% der humanen Stämme 7,7, bei 13% der humanen Stämme 6,2 oder weniger, bei caprinen Melitensisstämmen 6,7, bei porcinen Abortusstämmen 7,5. Lävulose wurde in ähnlicher Weise, aber schwächer vergoren.

PLASTRIDGE und MCALPINE erhielten mit obigem Glucoseversuch und auf

der Farbplatte nach HUDDLESON übereinstimmende Ergebnisse. Unter 111 amerikanischen Stämmen waren 45 vom Abortus- und 66 vom Suistyp. Dagegen konnte ZELLER auf Grund seiner Zuckerstoffwechselfersuche eine Unterscheidung in der Brucellagruppe nicht durchführen.

BROWN, DUNCAN und HENRY prüften die Melitense- und Abortus-BANG-Bakterien auf ihre Fähigkeit *Säuren der aliphatischen Reihe* zu oxydieren. Sie verwendeten hierzu meist die Natron- zuweilen auch die Kalisalze und zwar der Ameisen-, Essig-, Butter-, Baldrian-, Isobaldrian-, Oxal-, Malon-, Bernstein-, Brenzwein-, Pimilin-, Fumar-, Malein-, Aconit-, Glykol-, Milch-, Tartron-, Apfel-, Rechts- und Linkswein-, inaktiven Trauben-, inaktiven Mesowein-, Schleim-, Citronen- Lävulinsäure in 1%iger Lösung von 1%iger Bactopeptonlösung; Indicator Phenolrot, p_{H} 7,4; 20 Min. bei 115° im Autoklaven sterilisiert. Der Verbrauch an genannten organischen Säuren wurde durch den Indicator angezeigt. Außerdem setzten sie nach Wachstumsabschluß Bleiacetat zu den Kulturen hinzu. Das Bleiacetat bildet mit den genannten organischen Säuren sehr voluminöse Niederschläge. Sind dagegen die organischen Säuren durch die eingesäten Bakterien zu Kohlensäure oxydiert worden, so erhält man auf Bleiacetatzusatz ebenfalls einen weißen Niederschlag, der aber wenig umfangreich ist. Derartige Versuche mit organischen Säuren haben sich für die Differenzierung der Bakterien der Paratyphus- (Salmonalla-) Gruppe als sehr wertvoll erwiesen. Leider versagten aber diese Versuche zur Trennung der Brucellagruppe.

Die Rinderabortusstämme *reduzieren basisches Fuchsin* (1 : 25 000) in Ochsenleberagar zum Teil vollständig (anscheinend für Menschen nicht pathogene Stämme) zum Teil nur schwach (anscheinend für Menschen pathogene Stämme) (HUDDLESON). Die *Reduktion von Fuchsin* haben wir gleichfalls einer Nachprüfung unterzogen. Das Fuchsin setzten wir in einer Dichte von 1 : 25 000 dem Leberfleischbrühagar zu. Daneben untersuchten wir auch die Reduktion von *Pyronin*. Die Dichte betrug hier 1 : 6250.

Von 8 *bovinen* Stämmen, deren Pathogenität für Menschen uns nicht bekannt war, reduzierten 2 Stämme übereinstimmend Fuchsin und Pyronin und je 1 Stamm nur Fuchsin bzw. nur Pyronin.

Von 9 *Melitensis*stämmen reduzierte keiner Fuchsin und Pyronin. Einige Stämme wuchsen bei den angegebenen Konzentrationen der Farbstoffe nicht (S. 345).

Von 15 *amerikanischen Suisstämmen* mit unbekannter Menschenpathogenität zeigte soweit sie auf den gefärbten Agarplatten wuchsen kein Stamm Reduktion. 3 von 4 in Ungarn aus Schweine gezüchtete Stämme wuchsen auf den Fuchsin- und Pyroninplatten nicht. Der 4. wachsende Stamm reduzierte Fuchsin und Pyronin.

Von 27 deutschen aus dem *Menschen* gezüchteten Brucellastämmen mit hoher Menschenpathogenität reduzierten 9 Stämme beide Farbstoffe, 1 Stamm nur Fuchsin, 3 Stämme nur Pyronin und 12 Stämme waren nicht gewachsen. Soweit sie also gewachsen waren, zeigten sie auch Reduktion des einen oder anderen, meist beider Farbstoffe.

Von 32 dänischen, humanen Stämmen mit Menschenpathogenität reduzierten 16 beide Farbstoffe und 1 Stamm nur Pyronin, 3 Stämme reduzierten nicht und 12 Stämme wuchsen nicht.

Von 12 schwedischen, menschenpathogenen Stämmen reduzierten 4 beide Farbstoffe, die übrigen waren nicht gewachsen.

Von 10 schweizerischen, menschenpathogenen Stämmen reduzierten 7 beide Farbstoffe, 1 Stamm Pyronin (auf Fuchsin nicht gewachsen) und 2 Stämme wuchsen zwar, aber reduzierten nicht.

Überblickt man die Fähigkeit der verschiedenen Brucellaformen, Fuchsin und Pyronin zu reduzieren, so haben, soweit sie gewachsen sind von den

8 bovinen Stämmen	6 = 75%
4 Melitensisstämmen	0 = 0%
5 amerikanischen Suisstämmen	0 = 0%
4 ungarischen Stämmen aus Schwein	1 = 25%
13 deutschen Stämmen aus Menschen	13 = 100%
20 dänischen Stämmen aus Menschen	17 = 85%
4 schwedischen Stämmen aus Menschen	4 = 100%
10 schweizerischen Stämmen aus Menschen	8 = 80%

Reduktion gezeigt.

Im *Aussehen* der Kolonien zeigen einige Fälle individuelle Verschiedenheiten. So wurde eine gewisse *Braunfärbung der Kultur* nach längerer Züchtung (2 bis 3 Wochen) (im Gegensatz zu *Brucella abortus*) als für *Brucella melitensis* charakteristisch beschrieben und von KRISTENSEN bestätigt, von anderen jedoch widerlegt. Nach FAVILLI und BONCINELLI *sterben* Melitensisstämme beim Aufbewahren früher als *Abortusstämme ab.* KRISTENSEN und ZELLER konnten diese Angaben nicht bestätigen.

Ferner hat BROTZU versucht eine Trennung der Brucellabakterien durch *Züchtung in spezifischen Kulturfiltraten* durchzuführen. Er ging in der Weise vor, daß er die verschiedenen Stämme in Bouillon züchtete. Die Kulturen wurden nach einigen Tagen durch Bakterienfilter geschickt und im Filtrat dieselben Stämme erneut gezüchtet und das solange wiederholt (4mal) bis der Nährboden durch den eingesäten Stamm völlig erschöpft war. Impfte er die so erhaltenen spezifischen Kulturfiltrate nun kreuzweise mit den einzelnen Brucellastämmen, so stellte er fest, daß *Brucella abortus* nur in dem mit *Brucella melitensis* hergestellten Filtrat wächst. PALTRINIERI konnte bei seiner Nachprüfung mit 30 *Abortus-*, 7 *Melitensis-* und 2 *Paramelitensis*stämmen diese Angaben nicht völlig bestätigen. UBERTINI beobachtete, daß ein mit BANG-Bakterien gesättigtes Filtrat zwar die Entwicklung von *Melitensis*bakterien zuläßt, nicht aber umgekehrt.

Auch die von VASILE versuchte Differenzierung durch die *Reaktionsfähigkeit* von malfieberfreien Kindern gegen die Toxine der *Brucella abortus und melitensis* führte zu keinem Ziel. Er züchtete die genannten Stämme in Milzbouillon 20 Tage und filtrierte die Kulturen durch CHAMBERLAND-Kerzen. Mit dem Filtrate impfte er malfieberverdächtige Kinder im Alter von 6—13 Jahren intradermal und verfolgte die Reaktion. Die Kinder reagierten auf beide Stämme gleich. Beide Toxine vertrugen die Erhitzung auf 100°. Sie wurden durch das Serum normaler Kinder nicht neutralisiert.

Über die Möglichkeit der *Typentrennung* mit Hilfe der *Agglutination* durch genaue *Auswertung* der Sera an den einzelnen Stämmen und durch *Absättigungsversuche* gehen die Meinungen noch weit auseinander. Über *Erfolge* berichten unter anderen EVANS, FEUSIER und MEYER, BIELING, OLITZKI und BROMBERG, FUTAMURA, LUSTIG und VERNONI, DOMINGO und LOPEZ, WILSON und MILES (bei ausschließlicher Verwendung von S-Formen [S. 336]; *Melitensis*bakterien gehen bei der Fortzüchtung sehr schnell in R-Formen über!), während unter anderen WEIGMANN, KRISTENSEN, MAZZI, ORCUTT, ZELLER, BLANCK, WALTON, DUNCAN, BURNET, SUBOTNIK und USTUPNYI zu negativen Ergebnissen kamen.

Es war hierbei gleichgültig, ob sie ihre Versuchskaninchen mit lebenden oder nach FUTAMURA mit toten Bakterien immunisierten oder das Serum abortierender Kühe verwendeten oder die Bakterien nach DOMINGO und LOPEZ mit Galle vorbehandelten usw. Ferner gelang eine Typentrennung auch durch *Präcipitation* und *Tropinversuche* (ZELLER, BLANCK) und zwischen Abortus- und Suisstämmen durch die *Komplementbindung* (WALTON) nicht. KRISTENSEN und HOLM schreiben hierzu:

„Nach ALICE EVANS', FEUSIER und MEYERS u. a. Untersuchungen kann man schwerlich bezweifeln, daß man mit einer hinreichend feinen Technik gewisse Verschiedenheiten zwischen Stämmen innerhalb der Brucellagruppe nachweisen kann. Ob auf Grund dieser Verschiedenheiten scharfe Grenzen zwischen verschiedenen Typen gezogen werden können, ist dagegen bedeutend unsicherer.“

1931 hat ZELLER seine Versuche mit hochwertigen Seren erneut aufgenommen, konnte aber wiederum zu einer klaren Typentrennung nicht gelangen, wenn er auch zuweilen Befunde hatte, die auf das Bestehen gewisser serologischer Differenzen innerhalb der Brucellagruppe hinzuweisen schienen. Auch die vorherige *Erhitzung der Seren auf 65°* (Zerstörung der Melitensisagglutinine) *bis 75°* (Zerstörung der Abortusagglutinine) nach FICAI und ALESSANDRINI, die v. D. HOEDEN, LEROY, VIRGILLO und DORIA entgegen FAVILLI und TINTI bestätigten, ermöglichte eine Differenzierung ebensowenig, wie die *unspezifische Agglutination mit Milchsäure* nach VERCELLANA und ZANZUCCHI, mit der auch VIDAL keine Erfolge hatte. Nach ALESSANDRINI und SABATUCCI *agglutinieren* verdünnte *Trypaflavinlösungen* nur *Brucella paramelitensis*, nicht aber Abortus- und Melitensisstämmen. PALTRINIERI konnte zwar ebenfalls die Agglutination der Paramelitensisbakterien bestätigen, er fand aber auch eine Agglutination bei anderen Stämmen. Auch SEVERI konnte die Angaben SABATUCCI'S und ALESSANDRINI'S nicht bestätigen. Dagegen beobachtete PUGNANI eine stets starke Agglutination der Paramelitensisstämmen durch eine Trypaflavinlösung 1 : 1000, während die Abortusstämme niemals und die Melitensisstämmen in 26 % der Fälle agglutiniert wurden. Ähnliche Ergebnisse hatte PUGNANI auch mit 1%igen Peptonlösungen (nach LUSENA). Eine sehr beschränkte Typentrennung konnte VALENTI durch *Istündiges Erhitzen von Bakterienaufschwemmungen* im Wasserbad *auf 100°* erreichen. Von 55 BANG-Stämmen flockte spontan keiner aus, dagegen von 44 Melitensisstämmen 20. Dagegen ist die Hitzeagglutination nach PANDIT und WILSON geeignet, R- und S-Form von einander zu trennen.

Serologische Beziehungen der Brucellen zu den Pasteurellen (Geflügelcholera, Schweineseuche usw.) *und Pfeifferellen* (Rotz), wie sie MALLMANN angibt, konnte ZELLER nicht feststellen.

Nach NINNI *tötet 0,5 ccm normales Menschenserum* BANG-Bakterien in höherem Maße (5 Millionen) als Melitensisstämmen (50 000 noch nicht in 2 Tagen) ab. Hämatin hemmt die Bactericidie. Kaninchenserum ist weniger wirksam als Menschenserum. WEIGMANN konnte diese Angabe nicht vollkommen bestätigen. Er fand zwar, daß unverdünntes oder 1 : 10 verdünntes aktives normales Menschenserum 6 Abortusstämme in 6 Stunden bis auf wenige Keime und in 24 Stunden völlig abtötete, aber von 6 Melitensisstämmen wurde ebenfalls je ein frisch isolierter und ein älterer Laboratoriumsstamm in der gleichen Zeit abgetötet. Bei einem 3. Stamm war die Abtötung allerdings erheblich verzögert; sie begann nach 48 Stunden und war erst nach 72 Stunden völlig beendet. Auf einen

4. Stamm war die Einwirkung selbst nach 72 Stunden nur gering. Es besteht somit hinsichtlich der Abtötung durch frisches Normalmenschenserum kein durchgreifender Unterschied zwischen den beiden Hauptformen der Brucellagruppe.

Ferner hat man *allergische Reaktionen* und *kreuzweise Infektion* immunisierter Tiere zur Typentrennung herangezogen, aber auf die Intracutanreaktion mit Abortin und Melitensin reagierten sowohl die mit BANG- als auch mit Melitensibakterien infizierten *Meerschweinchen* gleichmäßig, und die schutzgeimpften *Mäuse* waren gegen den homologen und heterologen Stamm gleich immun (WEIGMANN, HARDY und DUNCAN, vgl. auch w. u.). Nach MEYER und EDDIE sind dagegen die mit einem Abortusstamm vorbehandelten Affen (*Macacus rhesus* und *Macacus cynomolgus*) zwar gegen eine spätere Fütterungsinfektion mit *Brucella abortus suis*, aber nicht gegen eine solche mit *Brucella melitensis* immun gewesen.

Zur *Erprobung der Leistungsfähigkeit der Agglutininabsorption* und der *bakteriostatischen Farbwirkung* zur Trennung der Brucellaformen wurden, wie FRANCIS (1931) berichtete, 22 Kulturen unter Schlüsselnamen zwischen dem amerikanischen staatlichen Gesundheitsamt in Washington, das die Agglutininabsorption durchführte, und HUDDLESON in East Lansing, der das zweite Verfahren benutzte, ausgetauscht. Nach der Agglutininabsorptionsmethode kann man *Brucella abortus* und *suis* nicht unterscheiden. Nach der Farbmethode waren 4 porcine Kulturen unter den 22 Stämmen. Sieht man hiervon ab, so verbleiben noch 18 Kulturen, von denen 9 (50%) nach beiden Verfahren übereinstimmend in Abortus- und Melitensisstämme eingeteilt wurden. Von den 9 anderen Kulturen mit abweichendem Ergebnis reagierten nach der Agglutininabsorption 6 als Melitensis und 3 als Abortus. Bei diesen 9 Stämmen wurde mit dem Farbverfahren ein umgekehrtes Ergebnis erzielt. Es ist noch nicht geklärt, welche Methode zuverlässiger ist.

Endlich hat man auch die *Pathogenität* der Brucellatypen gegen *Affen* und *Meerschweinchen* zur *Differenzierung* herangezogen. Nach FLEISCHNER, VECKI, SHAW und MEYER (1921), BURNET und CONSEIL, sowie HUDDLESON und HALLMAN sind entgegen CARPENTER, ORCUTT, ORPEN usw. die Melitensisstämme für *Affen* tausendmal pathogener als die BANG-Stämme. Bis zu einem gewissen Grade konnte WEIGMANN diese Angaben bestätigen.

Er spritzte Rhesusaffen 0,5 ccm einer Abschwemmung von 48stündiger Schrägagarkultur von Melitensis- bzw. Abortusbakterien in 5 ccm Kochsalzlösung subcutan ein. Erstere erkrankten, letztere nicht; diese bildeten aber ebenfalls Agglutinine und Amboceptoren gegen beide Typen und erwiesen sich gegen die kreuzweise Infektion mit der 4fachen Dosis geschützt. Bei Meerkatzen gelang die Infektion auch mit *Brucella melitensis* nicht.

Auch ZELLER fand frische Melitensisstämme für Rhesusaffen gefährlicher als frische Rinder-BANG-Stämme; alte Kulturen beider Typen waren ungefährlich. Bei neueren Infektionsversuchen fand ZELLER einen Schweine-BANG-Stamm stark affenpathogen. Die Menschen-BANG-Stämme entsprachen den betreffenden Rinderstämmen. Nach VERCELLANA ändert die Passage des Abortusbacillus durch die Ziege und die Passage der *Brucella melitensis* durch die Kuh die Virulenz für Affen (*Macacus sinicus*) nicht. KHALED fand entgegen FEUSIER und MEYER, sowie K. F. MEYER, SHAW und FLEISCHNER die Melitensibakterien für Meerschweinchen stärker pathogen als die Abortusbacillen. BURNET und LAGOANÈRE fanden keine Virulenzunterschiede bei Ratten und Mäusen.

Nach DUNCAN, HADLEY und BEACH (1922), SCHROEDER und COTTON usw. sind die amerikanischen porcinen Abortusstämme für *Meerschweinchen* pathogener als die bovinen. Diese Virulenzverhältnisse haben nach dem Urteil sehr zahlreicher und namentlich amerikanischer Forscher auch für den *Menschen* Gültigkeit. Nach TH. SMITH (1926) führen die Schweinestämme im Meerschweinchen zu größeren nekrotischen, vereiternden Herden, sie nähern sich in dieser Richtung den Melitensisstämmen, bei welchen die im Meerschweinchenkörper hervorgerufenen Veränderungen einen Durchmesser von 2—3 mm haben, während der Durchmesser der Abortusknötchen nur 0,4—0,6 mm beträgt. Dagegen fand JAFFÉ umgekehrt nach Abortusinfektion ausgedehntere Granulationen. WEIGMANN, ZELLER u. a. konnten einen Unterschied in der Pathogenität der Melitensis- und Abortusbakterien gegen Meerschweinchen nicht feststellen.

Ferner sollten die *aus dem Menschen gezüchteten Stämme* eine höhere Virulenz besitzen [TH. SMITH (1926), CARPENTER (1926), McNUTT], was jedoch KRISTENSEN und HOLM bei den dänischen Stämmen und POPPE bei den deutschen Stämmen nicht bestätigen konnten. Auch EVANS (1925), CARPENTER und MERRIAM (1926) sowie O. BANG (1928) fanden, daß die Virulenz und pathogenen Eigenschaften der menschlichen BANG-Bakterien für das Rind mit denen echter Rinderstämme übereinstimmen (Abortus, Übergang der Bakterien in Placenta, Fetus und Milch).

Nach KRISTENSEN (1928) ist die mehrfach angenommene erhöhte Virulenz der humanen Stämme gegenüber den bovinen Abortusstämmen noch nicht sicher erwiesen. Die Dauer der künstlichen Züchtung beeinflußt auch hier die Virulenz nachteilig. Innerhalb der einzelnen Brucellaformen kommen von Stamm zu Stamm erhebliche Virulenzunterschiede vor.

Am *Rind* fand ZELLER die Menschen- und Rinder-BANG-Stämme pathogener als die Melitensibakterien.

Wie der *Überblick über die angeblichen Unterscheidungsmerkmale* der 3 Brucellaformen zeigt, kennen wir noch *kein ganz sicheres Trennungsmerkmal* dieser einander sehr nahestehender Standortsvarietäten des Genus *Brucella*. Es bestehen *fließende Übergänge* zwischen den einzelnen Gliedern, die oftmals, aber keineswegs immer geringfügige Eigentümlichkeiten aufweisen.

3. Die Pathogenität von *Brucella abortus*.

Brucella abortus (syn. *Brucella melitensis* f. sp. bovis; *Bact. abortus infectiosi* BANG [S. 329]) ist pathogen für **Menschen** (S. 361) und eine sehr große Anzahl von Warmblütern, unter denen nur folgende genannt seien:

1. Das **Rind**. Die hier hervorgerufenen Krankheiten sind: Abortus, Hoden- und Nebenhodenentzündung evtl. mit Abszedierung, selten Entzündung der Samenblase und Prostata, sowie Knötchen auf der Schleimhaut des Penis; bei Feten Entzündung der Magendarmschleimhaut [KLIMMER (1), WITTE], der serösen Häute [HAUPT (1921), ZWICK und ZELLER], der Lunge [TH. SMITH (1919 u. 1925)] und der Harnblase, sowie Ödeme des Nabelstranges, der Bauch-, seltener der Brustwandungen. Ferner wurden beim Rind sehr selten beobachtet: Abscesse am Rücken (THOMSEN), sowie Sehnenscheiden- und Gelenkentzündung (MAGNUSSON, BUCK und CREECH, LEUTHOLD, BOYD, DELEZ und FITCH, O. BANG und BENEDIXEN) usw.

In Ergänzung der oben aufgezählten, durch die BANGSchen Bakterien beim *Rind* hervorgerufenen Krankheiten, seien hier noch einige Angaben über die im *Uterus* ablaufenden Veränderungen hinzugefügt. Wie später auf S. 403 ausgeführt wird, kommt es nicht selten vor, daß Rinder vor und einige Tage nach BANGSchem Abortus serologisch negativ reagieren. Diese praktisch wichtige Tatsache legt die Frage nahe, siedeln sich die *Abortusbakterien* überhaupt im *Gewebe des mütterlichen Uterus an*? Daß die BANGSchen Bakterien sich im *nichtträchtigen Uterus* nicht halten können, ist allgemein bekannt¹. Während nach einem BANG-Abortus die Uterushöhle Unmengen von Abortusbakterien enthält, verschwinden diese in etwa 3 Wochen wieder aus ihr. Das gleiche ist der Fall, wenn man in den nichtgraviden Uterus große Mengen Abortusbakterien künstlich einführt. Der nichtträchtige Uterus bietet also keine geeigneten Bedingungen zur Ansiedlung der BANG-Bakterien. Dagegen soll das Gewebe des *graviden Uterus* hierzu geeignet sein. Allgemein wird angegeben, daß die Abortusbakterien eine Endometritis hervorrufen.

So schreibt FREI (1925) u. a., daß bei der Ätiologie der Endometritis der Abortusbacillus nicht zu vergessen ist, der „ein sehr häufiger Bewohner des Uterus ist und entweder eine sehr geringfügige oder auch eine ausgedehntere, unter Umständen zu Abortus führende Endometritis gravidatis (mit Placentitis) hervorrufft“, ferner (S. 260) „das Endometrium ist (bei der Abortusinfektion des Rindes) bisweilen geschwollen und ödematös, die Gefäße injiziert“.

„Histologisch ist die Endometritis gravidatis bei Abortusinfektion gekennzeichnet durch starke Verbreitung der Cryptensepten, durch serofibrinöse und zellige Infiltration, durch Exsudation, diffuse oder herdweise Granulations- bzw. Bindegewebswucherung, schleimige Degeneration, Abstoßung des Epithels und Nekrose der oberen Schleimhautschicht, Degeneration der Capillaren, eitrig-eitrige Einschmelzung und Thrombosierung der Gefäße der Stammzotten und der Basis sowie starke Hyperämie. Durch das Bindegewebe können die Uterindrüsen unter Schädigung ihres Epithels verkleinert werden [HOLTH (1911) nach Untersuchungen von SVEN WALL, LEHMANN, HALLMAN]“. Nach KITZ wird die Karunkel in trübgelbe, weichkörnige, eitrig infiltrierte Herde verwandelt und ihre Umgebung ist durch Blutung und Hyperämie schwarzrot punktiert und diffus dunkelrot verfärbt. Des weiteren spricht KITZ von dem durch die Abortusbacillen eingeleiteten Uteruskatarrh. Auch PEKAR erwähnt die Entzündung der Karunkel beim Abortus. GÖRZE und MÜLLER schreiben: Eine mehr oder weniger erhebliche Endometritis besteht aber in jedem Falle.

J. SCHMIDT (1924) schreibt, daß die Abortusbacillen in den graviden Uterus eindringen, sich daselbst außerordentlich stark vermehren und dann in der Uterusmucosa usw. anzutreffen sind. Es kommt zu einer chronischen Endometritis. ZWICK (1925) spricht von einer chronischen, mit Eiterung, Nekrose und Fibrinausscheidung einhergehender Metritis. Bei der äußeren Besichtigung findet man am Uterus keine Veränderungen oder höchstens ein geringgradiges Ödem am Uterushals. HUTYRA erwähnt, daß die Abortusbakterien eine Metritis hervorrufen.

Schließlich betont unter anderem auch NIEBERLE (1931) unter der Ätiologie der Metritis: „Verhältnismäßig häufig ist auch der *Abortusbacillus* anzutreffen“.

Die im Verlauf der Abortusinfektion des graviden Uterus primär auftretende eitrig-eitrig Metritis betrifft nach WALL (1914) vorwiegend die Drüsenschleimhaut, weniger die Karunkeln. Sie geht mit einer ausgebreiteten, oberflächlichen, meist nur 10—250 μ tiefen Nekrose einher. Gegenüber dieser Angabe WALLS

¹ SVIBA konnte im Cervical- und Uterussekret gesunder Rinder bactericide Stoffe gegen Abortusbakterien *in vitro* nachweisen, allerdings waren sie bei den nichtträchtigen Tieren am schwächsten, etwas mehr bei brünstigen und noch etwas stärker wirksam bei hochtragenden Tieren vorhanden. Die kräftigste Wirkung entfaltete das Sekret 24 Stunden nach der Geburt.

und anderen Angaben betont MCEWEN, daß die Uterusschleimhaut unter dem Exsudat ein „normales Aussehen“ zeigt.

Nach diesen heute wohl allgemein als gültig angenommenen Angaben kommt es im Verlauf des Abortus zu einer Metritis. Die Abortusbakterien finden sich, abgesehen vom Fetus, vor allem in der Placenta fetalis und in dem zwischen der Placenta fetalis und materna angesammelten eitrigen Exsudat und somit auf der Oberfläche der Uterusschleimhaut. TH. SMITH (1919) fand zwar in den Epithelzellen des Chorions große Mengen Abortusbakterien, konnte sie aber in den Epithelzellen des Uterus nicht nachweisen. Nach ihm ist die Eihaut das Maßgebende für das Haften der Abortusbakterien im Uterus. Hiernach erscheint es fraglich, ob die Abortusbakterien sich auch stets in der lebenden Uterusschleimhaut ansiedeln. Die vorhandene oberflächliche Metritis kann sehr wohl durch eine chemische Schädigung seitens des umgebenden, eitrigen Exsudats bedingt sein. Dringen die Abortusbakterien in gewissen Fällen in die Uterusschleimhaut nicht ein, und kommt es nicht zu einer hinlänglichen Resorption der im Exsudat vorhandenen Antigene, so ist das Fehlen von Antikörpern im mütterlichen Blute trotz vorhandenem Abortus verständlich (S. 403).

In den ersten Monaten der Gravidität sind die Bedingungen für die Ansiedlung der Abortusbakterien im Cavum uteri noch nicht günstig, wie es die Massenversuche bei der Impfung mit lebenden Abortusbakterien (S. 416) im allgemeinen zeigen. Erst mit dem Fortschreiten der Trächtigkeit werden bessere Bedingungen für das Wachstum der BANG-Bakterien geschaffen (Placentation, Abnahme der Sauerstoffspannung, Zunahme der Kohlensäuretension).

Tabelle 2. Inkubationszeit des infektiösen Abortus.

Autor	Infektionsmodus	Abortus erfolgte nach Tage
LEHNERT, BRÄUER (1888), TRINCHEA und WILLMUSEN	intravaginal	5—20
WOODHEAD, AITKEN, CAMPBELL und MCFADYEAN	„	40—70
BANG (1897)	„	75
Englische Abortuskommission	„	90—150
KLIMMER (1)	künstliche Infektion	33—230, im Mittel 126
	vaginale Infektion	35—70
BANG (1897)	intravenös	90
Englische Abortuskommission	„	30—210
HOERSCHELMANN	unrasierte Haut am Beinende intravenös	89
	intravenös	22
LÜTJE	vaginale Infektion	40—70
	stomachikale Infektion	33
HENRICSSON und LINDSTRÖM (mitgeteilt von HENRICSSON)	natürliche Infektion	etwa 230 und darüber
	Fütterungsinfektion	92
GÖTZE und MÜLLER	„	35—78
	subcutane Infektion	85—94
TROLLENIER	natürliche Infektion	45—75
KOVARZIK	„	70—128
BANG und BENDIXEN	von rasierter Haut am Beinende Euterhaut	58
		91

Über die *Inkubationszeit* beim infektiösen Abortus gibt vorstehende Tabelle 2 Auskunft.

Nach dem Abortus oder Partus heilt die Metritis, falls nicht Komplikationen (Zurückbleiben der Nachgeburt usw.) hinzukommen, meist bald und oft unter unbedeutender Atrophie und Sklerose ab (WALL 1914).

Die *Placenta fetalis* weist namentlich an den Chorionzotten schwere eitrige nekrotische Entzündungen auf. Hierdurch und durch das sich zwischen den beiden Placenten ansammelnde eitrige Exsudat wird der Zusammenhang zwischen den Eihäuten sowie dem Uterus gelockert, und es kann zum Absterben der Frucht und zum Abortus führen. Nach WILLIAMS (1925) kann die Frucht noch ausgetragen werden, wenn die Hälfte des Endometriums intakt bleibt und Hilfsplacenten ausgebildet werden. Beim Stillstand und bei Heilungsvorgängen kann es zu festeren Verbindungen der beiden Placenten und dadurch zur Retentio secundinarum kommen (vgl. hierüber auch S. 397).

Klinische Erscheinungen. 8—14 Tage nach der Infektion zeigen die Rinder beiderseits schleimig-eitrige Conjunctivitis (GÖTZE und MÜLLER). Wochenlang vor dem Abortus treten unregelmäßige fieberhafte Temperatursteigerungen auf (BUCHHEISTER, LERCHE 1929), die aber insofern von geringem diagnostischem Wert sind, als auch andere placentare Infekte, Euterkatarrhe, Tuberkulose, Leber- und Fremdkörperabscesse die gleichen Fieber hervorrufen können. Meist 1—2, seltener 8—12 Tage vor dem Verkälben schwillt die Scham an. Die Scheidenschleimhaut ist gerötet; die Follikel sind geschwollen; es tritt ein geruchloser, weißer, geblicher oder rötlicher Ausfluß aus der Scheide auf. Bei Erstgebärenden schwillt das Euter an, bei bereits milchenden Kühen nimmt die Milchmenge ab und wird colostrumähnlich. Der Abortus geht meist unter mäßigen Wehen und leichten Allgemeinerscheinungen vor sich. Das Fruchtwasser ist meist klar und nicht offensichtlich verändert, selten trübe und von eiterähnlichen Flocken durchsetzt. Die Nachgeburt geht bei Frühaborten meist mit der Frucht ab, dagegen sind Spätaborte (bzw. Früh- und Normalgeburten) oft mit einem Zurückbleiben der Nachgeburt verbunden. Die Eihäute sind von einem geruchlosen, fibrinös-eitrigen Exsudat bedeckt und oft gelbsulzig infiltriert oder lederartig verdickt, an den meist hochgeröteten Kotyledonen zeigen die Zotten vielfach nekrotisch-eitrige Veränderungen. Die Abortusfälle sind nicht gleichmäßig über die ganze Trächtigkeitsperiode verteilt, sondern kulminieren im 6., 7. und 8. Monat. Graphisch dargestellt, zeigen die Zahlen das Bild einer Variationskurve. Nach JENSEN verteilen sich die serologisch gesicherten Fälle von Abortus in folgender Weise auf die Trächtigkeitsmonate:

im 2. Monat	0,8%	im 7. Monat	28,0%
„ 3. „	1,2 „	„ 8. „	27,8 „
„ 4. „	3,9 „	„ 9. „	9,8 „
„ 5. „	8,0 „	„ 10. „	0,6 „
„ 6. „	20,0 „		

Die Häufigkeit des Abortus scheint mit zunehmendem Alter der Kühe abzunehmen.

Bei der Untersuchung des *Blutbildes* abortusinfizierter Kühe fand LAAS Anisocytose und Poikilocytose der Erythrocyten, hochgradige Eosinophilie und Basophilie, wenig erhöhte Anzahl der weißen Blutkörperchen, wenig erhöhte Lymphocytose und das Auftreten von Jugendformen und Monocytopenie.

2. Das Pferd. Abortus, der in Europa selten durch BANGsche Bakterien [LEIPERT, SACHWEH (1919), INGARDI (1923), MAKKAWEJSKO, KARKADINOWSKY, MICHEJEFF, GAWRILOFF und DAWYDOWSKI (1931)] verursacht wird, häufiger sind BANG-Abortusfälle in Nordamerika (McNUTT und MURRAY, FITCH, DELEZ und BOYD). Nicht selten rufen BANG-Bakterien hartnäckige Eiterungen am Genick und Widerrist [FONTAINE und LÜTJE (1919), RINJARD und HILGER (1928), VAN DER HOEDEN (1931), SCHOOP (1932), HIERONYMI, BENNETS und FILMER, HULTÉN usw.] hervor. Nach FONTAINE und LÜTJE reagierten von 101 Pferden mit Widerristfistel 12% positiv. Bei 4 reagierenden Pferden fand man keine klinischen Abweichungen. Ein weiteres serologisch positives Pferd hatte eine eitrig Hufgelenkentzündung. FONTAINE und LÜTJE bemerken hierzu, daß die Abortusbacillen bei Tiefeneiterung Beachtung verdienen. BOERNER (1923) in Philadelphia fand bei 2 von etwa 2000 Pferden eine positive Komplementbindung. Klinische Erscheinungen waren bei diesen Pferden nicht vorhanden.

Von 15 Pferden mit Nacken- und Widerristbeulen bzw. -fisteln stellten RINJARD und HILGER (1928) bei 5 Pferden einen Agglutinationstiter 1:100, bei 1 von 1:200, bei 3 von 1:300 und bei je 1 von 1:400, 1:500 und 1:1000 fest. HIERONYMI fand in 83% der Widerristschäden und Genickfisteln Abortusbakterien und 91% der Pferde mit Widerristschäden reagierten serologisch positiv.

FITCH, DELEZ und BOYD beobachteten in Minnesota bei Widerrist- und Sternumeiterung 42mal eine positive und 4mal eine negative Agglutination. FITCH, BISHOP und BOYD gelang es, 8 Kulturen von Brucellen aus Eiterproben vom Pferd (= 22% der untersuchten) herauszuzüchten, hiervon gehörten 5 der bovinen und 3 der porcinen Form an. Agglutinationstiter von 1:100 und selbst darüber sind noch keine sicheren Anzeichen für eine aktive Erkrankung. Sie können bis zu 2 Jahren bestehen, ohne daß eine Krankheit hervortritt. Es gelang den genannten Forschern nicht, Pferde durch künstliche, conjunctivale, cutane und Fütterungsinfektion anzustecken. Eine Injektion von Abortusbakterien in das Nackenband verursachte eine lokale Eiterung.

Sehr eingehende Untersuchungen hat VAN DER HOEDEN (1931) ausgeführt. Aus 30 von 48 untersuchten Eiterproben konnte er BANG-Bakterien züchten, und zwar aus 5 von 10 Halsabscessen, aus 24 von 33 Widerristbeulen und aus der Gelenkflüssigkeit einer chronischen Sprunggelenkentzündung. Aus abgeschlossenen Abscessen erhielt er stets Reinkulturen, während bei offenen Prozessen gleichzeitig auch Streptokokken und sonstige Eitererreger wuchsen.

Das Punktat aus der chronischen Tarsitis enthielt viele Agglutinine und Amboceptoren (mehr als das Blut). Aus den Brucellen enthaltenden Exkreten konnten Antigene für die Komplementbindung nicht erhalten werden.

Die Abortusinfektion kann beim Pferd zu Fieber und Arbeitsunfähigkeit und die lokalen Prozesse zu Eiterung, Nekrose und Fistelbildung führen. Besondere Prädilektionsstellen sind das Band- und Sehngewebe im Gebiet des Nackenbandes vom Genick bis zum Rücken (Genick-, Hals- und Widerristeiterung). Auch an Sehnen-, Gelenk- und Schleimbeutelentzündungen hat die Abortusinfektion Anteil, wahrscheinlich auch in Fällen, die meist als Rheumatismus diagnostiziert werden. Die in Holland herausgezüchteten Bakterien gehören der bovinen Form an. Das Auftreten der Nacken-, Hals- und Widerristbeulen und -fisteln ist nicht so sehr auf Traumen als vielmehr auf

BANG-Infektion zurückzuführen. Die Pferde mit den genannten Krankheiten reagieren zu 98% serologisch mit *Brucella abortus*. Widerristschäden treten auch bei Pferden auf, die noch niemals ein Geschirr oder Sattel getragen haben (HIERONYMI). Nach MAKKAWEISKY, KARKADINOWSKY, MICHEJEFF, GAWRILOFF und DAWYDOWSKY reagierten in Weißrußland von 375 untersuchten Pferden 75 serologisch positiv (1:100 und höher) auf BANG-Bakterien; nach FONTAINE und LÜTJE reagierten von 3402 Pferden in Deutschland 0,5% positiv.

3. Das **Schaf**. Zuweilen Abortus; selten seuchenhaft, wie 1929—1931 in Griechenland (ANANIADÉS und MIAOUTIS).

4. Die **Ziege**. Abortus.

5. Das **Schwein**. Abortus, meist in 6.—8. Woche (S. 330). In Deutschland (Zwickau) fand KNOTH (3) von 624 nicht trächtigen Sauen 0,16%, von 376 Mutter-sauen 1,33% serologisch positiv. GWATKIN stellte in Amerika unter 500 Schweinen nur 3 positive und 4 fragliche Reaktionen fest. Nach BOAK und CARPENTER reagierten im Staate New York mit geringer Schweinehaltung nur 0,19% der untersuchten Schweine positiv, während die Blutproben von Schweinen aus mehreren Staaten des mittleren Westens, wo viele Schweine gezogen und gemästet werden, 1,89%, also 10mal so viel positive Agglutinationswerte ergaben. In Chicago waren sogar 5—15% der Schlachtschweine und 3—5% der Eber, in Michigan nach JOHNSON und HUDDLESON 8% und in Iowa nach HARDY, HUDSON und JORDAN 21% serologisch positiv. In Amerika sind die Infektionen der Schweine anscheinend nur durch *Brucella suis* verursacht (JOHNSON und HUDDLESON usw.). URANOV und BOHL berichten über meist nach einigen Wochen vorübergehende Lähmung der Hinterhand, ferner katarhalische Vaginitis, Metritis und Salpingitis mit Einlagerung nekrotischer Pfröpfe, cystenförmige Ausdehnung der Uterusdrüsen, Sklerose der Uterusgefäße und Mutterbänder, sowie cystische Entartung der Eierstocksfollikel. JAMES berichtet über schmerzhafte Gelenkschwellung, Ansammlung rahmartigen, gelben Eiters in der Gelenkhöhle und Erodierung der Gelenkknorpel. Aus dem Eiter und dem Knochenmark wurde *Brucella suis* gezüchtet. In der Herde hatten 20% der jungen und 14% der älteren Sauen verworfen. Der Schweineabortus ist meist durch Brucellen verursacht (S. 328). Bei der Feststellung darf man sich nicht auf die Untersuchung eines Fetus beschränken, sondern es sind von einem Wurf mehrere Feten zu prüfen. Es kommt nämlich oft vor, daß nicht in jedem Fetus eines abortierten Wurfs Abortusbakterien vorhanden sind. In 15 infizierten erwachsenen Schweinen haben JOHNSON und HUDDLESON die Suisform 11mal in der Milz, je 4mal in den Euter- und Magenlymphknoten, je 2mal in der Niere, den inneren Darmbein- und Kehlgang-lymphknoten, sowie je einmal im Uterus, Euter, Leber und Nachgeburt nachweisen können. Bei Schweineabortus sind die Nachgeburten sehr häufig bakteriologisch negativ. So fanden JOHNSON und HUDDLESON unter 30 Nachgeburten nur 1 positiv, während alle 20 von GRAHAM, BOUGHTON und TUNNICLIFF untersuchten negativ waren. Die Untersuchung von 100 Blut- und 14 Kotproben verlief ebenfalls negativ. Über positive Blutbefunde von COTTON und BUCK s. S. 338. Bei der *Zerlegung* findet man vor allem Schwellung der Milz und Hämorrhagien an ihrer visceralen Fläche, Schwellung der Körperlymphknoten, sehr selten Infarkte in den Nieren, Metritis und geringgradige Enteritis. Unter 16 Schweineherden in Michigan war nicht eine ohne jede Infektion gefunden.

Der wirtschaftliche *Schaden* des Schweineabortus ist sehr gering. Ein Verwerfen ist so selten, daß es zumeist gar nicht ins Gewicht fällt. Dagegen besitzt der Schweineabortus eine größere sanitäre Bedeutung als der Rinderabortus. Zur *Bekämpfung* empfehlen JOHNSON und HUDDLESON, die Schweineherden serologisch zu untersuchen (ein Agglutinationstiter 1 : 25 gilt hier schon als positiv). Die nichtreagierenden Tiere sind abzutrennen und nach 3 Monaten erneut zu prüfen und neureagierende aus dieser Abteilung auszuschließen. Die reagierenden Schweine werden nach 5 Monaten nachgeprüft und die noch reagierenden ausgemerzt.

Während der infektiöse Abortus beim Rind geringe Neigung zur Restitutio zeigt, häufig mit Verwerfen einhergeht und im Infektionsverlauf im allgemeinen keine Abortusbakterien im Blute auftreten, neigt der infektiöse Abortus beim Schwein zur Selbstheilung, führt nur selten zum Verwerfen und es treten im Blute oft Abortusbakterien auf.

Die positiven Bluttitel schwanken beim Schweineabortus meist zwischen 1 : 50 bis 1 : 1000. Ein Titer 1 : 25 gilt hier schon als verdächtig und nach JOHNSON und HUDDLESON (1931) als positiv.

Die Zuchtergebnisse betragen nach HOWARTH und HAYES (1931) bei den Sauen mit positivem Bluttitel durchschnittlich 6,5 lebende und 2,6 tote Ferkel und bei nicht infizierten Sauen 6,5 lebende und 2,2 tote Ferkel.

6. Der **Hund**. Abortus, künstliche erfolgreiche Übertragung (SACEGHEM, TÜXEN, HENRICSSON; entgegen MESSIERI) und natürliche Übertragung durch *Brucella suis*-haltiger Rohmilch. Hodenvereiterung (PLANZ und HUDDLESON).

7. Die **Katze**. Abortus selten (KOEGEL, vgl. auch MAKKAWEJSKY und KARKADINOWSKAJA).

8. Das **Kaninchen**. Nach künstlicher Infektion zu 50% Abortus (POPPE 1930); analoge Organveränderungen wie beim Meerschweinchen treten nicht auf.

9. Das **Meerschweinchen**. Organveränderungen und Abortus; nach SCHMÖRER sollen infizierte Meerschweinchen nicht und nach POPPE (1930) zu 50% abortieren.

Da die *Meerschweinchen* die üblichen Versuchstiere bei Abortusuntersuchungen sind, seien die bei ihnen auftretenden *anatomischen* Veränderungen etwas eingehender erwähnt.

Die *anatomischen Veränderungen* entwickeln sich im infizierten Meerschweinchen verhältnismäßig langsam. In den ersten 12 Tagen nach der Infektion sind grob sichtbare Veränderungen noch nicht vorhanden. In 17 Tagen kann es zu einer deutlichen Schwellung der Milz und Leber kommen. In der 7. bis 9. Woche sind die Organveränderungen deutlich ausgeprägt, nachdem sie in der 6. Woche meist schon klar erkennbar geworden sind. Von der 10.—11. Woche an können sich die Veränderungen zurückbilden (KLIMMER und HAUPT 1923). Die Krankheit kann in Heilung übergehen, in etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle (72%, ZDRODOWSKI, BRENN und VOSKRESSENSKI) verläuft sie tödlich.

Auf der Höhe der Erkrankung findet man an der Infektionsstelle meist einen abgekapselten Absceß; die zugehörigen Lymphknoten, meist auch die ihnen folgenden, oft sogar mehr oder weniger alle Lymphknoten sind geschwollen und zentral rahmig eitrig eingeschmolzen. Die bläulichrote Milz ist um das 2—30fache vergrößert. Sie sowie die Leber und Lunge, bisweilen auch die Niere, enthalten hirse- bis hanfkorngroße Knötchen, von denen die

größeren rahmigen Eiter aufweisen. In Hoden und Nebenhoden kommt es oft zum Schwund oder zur rahmigeitrigen Einschmelzung. Zuweilen tritt chronische Entzündung der Binde- und Hornhaut auf. Die Knötchen und Abscesse ähneln oft den Veränderungen bei Tuberkulose, Pseudotuberkulose der Nagetiere und Paratyphus. Die tuberkulösen Knötchen enthalten mehr käsige als eitrig-einschmelzungen und sind durch die mikroskopisch meist leicht nachweisbaren säurefesten Tuberkelbacillen charakterisiert. Die Veränderungen bei der Pseudotuberkulose neigen zur Bildung größerer Abscesse, sowie von Knötchen auf dem Bauchfell, ferner fehlen die Milz- und Leberschwellungen und sind wie die durch Paratyphusbacillen erzeugten Veränderungen durch Züchtung der Erreger leicht von der Abortusinfektion zu unterscheiden. Für den Erfahrenen bietet schon das Aussehen der Knötchen, die Beschaffenheit der Einschmelzungsprodukte weitere Unterscheidungsmerkmale. So sind die kleinen tuberkulösen Lungenknötchen glasig, dagegen bei Abortus trübe, graublau bis grauschwärzlich usw. So wertvolle Anhaltspunkte die Veränderungen auf der Höhe der Krankheit für die Diagnose auch bieten, so sind sie bei einem früheren Tod der Versuchstiere wenig entwickelt. Diese Fälle werden in der Praxis, wo man die Tiere meist nicht 9 Wochen leben lassen kann, zumeist vorliegen.

Da beim Meerschweinchen Kontaktinfektion oft vorkommt, sind die Versuchstiere getrennt zu halten.

10. Die **Ratten**. Abortus nach künstlicher Übertragung; nach intraperitonealer Infektion toxisch septikämische Peritonitis (HOLTH).

11. Die **Mäuse**. Abortus nach künstlicher Infektion; Septicämie nach intraperitonealer Infektion (BRAUNECK).

12. Der **Igel** ist nach KOEGEL immun.

13. Der **Affe** (S. 352 u. 366).

14. **Hühner, Truthühner, Perlhühner, Fasanen, Gänse, Enten und Tauben**. Nach Einführung in die Leibeshöhle oder Fütterung kommt es zur Bildung von Agglutininen, ferner zur Anämie, zum Abblassen des Kammes und der Kehllappen, Nachlassen der Legeleistung und zu Schwäche. Die BANG-Bacillen sind in den inneren Organen nachweisbar. Die natürliche Infektion ist ohne größere praktische Bedeutung (FABYAN, GILMAN und BURNET, KOEGEL), kommt aber nach den Angaben von HUDDLESON und EMMEL vor und wurde bei Nachforschungen nach der Ursache anhaltender und großer Verluste durch verminderte Eierproduktion auf einer Hühnerfarm in USA. festgestellt.

Nachdem bereits DUBOIS (1910) eine durch die *f. sp. caprae* verursachte Hühnerseuche beschrieben hatte, hat später KOEGEL (1923) bei Tauben und Hühnern u. a. durch Verfütterung von Reinkulturen des Abortusbacillus hohe Agglutinationstiter, aber keine sichtbaren Erscheinungen oder Veränderungen anatomischer Art ermitteln können. In neuerer Zeit haben sich namentlich EMMEL und HUDDLESON, EMMEL, EMMEL und BOEVERS, MALLMANN, McNUT und PURWIN, GILMAN und BURNET mit der Empfänglichkeit des Geflügels für Brucellainfektionen beschäftigt. Es ist noch unentschieden, ob eine besondere Anpassungsform oder eine der drei allgemein anerkannten Formen als Ursache natürlich beobachteter Infektionen in Betracht kommt. McNUT und PURWIN, sowie GILMAN und BURNET hatten mit Rinderformen nur vorübergehende Titersteigerungen der Agglutinine im Blutserum erreichen können, während HUDDLESON und EMMEL wenigstens zum Teil auch Todesfälle, des öfteren

ernstliche Erkrankung und lange anhaltende Titersteigerungen festgestellt haben; lange anhaltende Titersteigerungen beobachteten GILMAN und BURNET nur bei Infektionen mit einem vom Huhn gewonnenen Brucellastamm. Bei einer natürlichen Infektion von zwei Perlhühnern nehmen EMMEL und HUDDLESON (1931) an, daß der diesen zugängige infizierte Schweinebestand als Infektionsquelle in Betracht kommt. EMMEL und HUDDLESON (1930) berichteten ferner über 4, EMMEL (1930) dann noch über einen 5. Bestand, in denen natürliche Infektionen von Hühnern mit *Brucella* beobachtet wurden. Endlich hat EMMEL festgestellt, daß auch Truthühner, Tauben, Gänse, Enten und Fasanen für Brucellen empfänglich sind. Bei Agglutinationsproben an zur Pullorumuntersuchung eingesandten Hühnerblutproben zeigten in Versuchen von GILMAN und BURNET (New York) 1,4% (unter 1826 Hühnern) bzw. 1 von 59 Truthühnern positive Reaktionen mit *Brucella*antigen; 4 von diesen 18 bakteriologisch untersuchten Hühnern, sowie die eine Truthenne erwiesen sich als bakteriologisch positiv. McNUTT und PURWIN stellten die Verseuchung (IOWA 1930) mit 2% fest (Agglutination von Blutproben, die zur Untersuchung auf Pulloruminfektion eingesandt waren).

Die Erscheinungen und anatomischen Veränderungen sind namentlich von EMMEL und HUDDLESON eingehend geschildert worden. Die Sterblichkeit und die Verseuchung ist meist nicht sehr hoch: in einem Bestande (EMMEL und HUDDLESON 1929) waren unter 700 Hühnern 30 verendet und 25 krank. Die anatomischen Veränderungen, die EMMEL stets bei Hühnern mit Titer von 1 : 25 oder mehr gefunden hatte, bestanden in nekrotisierender Entzündung der Darmschleimhaut, anfänglicher Schwellung, späterhin Atrophie der Milz, Schwellung der Leber sowie Bildung von grauen bis bräunlichen Flecken, späterhin starke Brüchigkeit und bleiches Aussehen der Leber. Schwellung und Trübungsherde in der Niere. Mikroskopisch stehen erhebliche, herdwiese um die Gefäße auftretende Histiocytenwucherungen im Vordergrund. Der bakteriologische Nachweis ist nicht leicht, scheinbar sind die Veränderungen ziemlich bakterienarm. Auffällig ist, daß gegen Ende der Krankheit — bis zu 4 Wochen vor dem Tode — die positive Agglutination verschwinden kann, so daß nur der positive serologische Befund sicher ist. Diese Erscheinungen sind bei allen untersuchten Geflügelarten (Hühnern, Truthühnern, Fasanen, Perlhühnern, Tauben, Gänsen und Enten) gefunden worden. Todesfälle sind nur bei Hühnern (natürliche und künstliche Infektion) und bei Truthühnern (künstliche Infektion, 4 von 6 Versuchstruten) beobachtet worden.

Bereits 1922 waren KLIMMER und HAUPT zu der Überzeugung gekommen, daß das BANGsche Bacterium auch beim Menschen Krankheiten hervorzurufen imstande sei. 2 Jahre später bestätigten die ersten Berichte (KEEFER) von BANG-Infektionen beim Menschen die Richtigkeit dieser Annahme und seitdem häufen sich die von Jahr zu Jahr zunehmenden Feststellungen dieser beim Menschen meist als undulierendes Fieber bezeichneten Krankheit. Während nach KEEFER in USA. 1924 nur einzelne Fälle beschrieben wurden, waren es 1925 24, 1926 46, 1927 217, 1928 649 und in den ersten 10 Monaten 1929 734 Fälle. In der ersten Hälfte des Jahres 1929 wurden 256 und in der ersten Hälfte 1930 559 Fälle von undulierendem Fieber gemeldet (HASSELTINE). LEE betont gleichfalls die schnelle Zunahme der BANG-Infektionen beim Menschen

in USA. und glaubt, daß in einigen Staaten der USA. das undulierende Fieber die gleiche Bedeutung wie der Abdominaltyphus habe. In Deutschland wurden in der Zeit vom 1. 10. 1929 bis 30. 9. 1930 626 Fälle gemeldet (Reichsgesundheitsamt).

Über die Pathogenität von *Brucella abortus* und *suis* für Menschen besteht wohl heute ebenso volle Übereinstimmung wie über die von *Brucella melitensis*. Sie ist, abgesehen von dem erdrückenden klinischen Material durch die künstlichen enteralen (S. 367) und cutanen (S. 370) Infektionsversuchen von MORALES und OTERO am Menschen endgültig bewiesen worden.

Nicht immer haben künstliche Übertragungen der BANGSchen Bakterien auf Menschen zu einer Infektion oder zu einer Erkrankung geführt. U. a. berichten NICOLLE, BURNET und CONSEIL, daß sie auf 2 Personen 24stündige Rinderabortusbakterien (etwa 8—9 Millionen Bakterien auf 1 Person) und auf 3 weitere vom Schwein stammende Bangbakterien verimpften. Die Impflinge zeigten weder Krankheitserscheinungen noch positiv Agglutination. Über die Tiervirulenz dieser Abortusbakterien ist nichts bekannt. Es waren schon längere Zeit im Laboratorium fortgezüchtete Stämme. Es ist möglich, daß sie dadurch ihre Virulenz verloren hatten (S. 418). Ferner teilt KOEGEL einen negativ verlaufenen, unfreiwilligen Selbstversuch mit *Brucella abortus* mit. Infolge eines Mißverständnisses trank er etwa 4 Wochen lang fast täglich 10—15 ccm ungekochte Milch einer abortuskranken Ziege. In dieser Zeit wies er zu anderen Zwecken in dieser Milch 5mal Abortusbakterien, und zwar 3mal durch Meerschweinchenimpfung und einmal durch Züchtung nach. Als KOEGEL nach 4 Wochen die Infektionsmöglichkeit erkannte, stellte er sowohl sofort, als auch 2 und 6 Wochen später mit seinem Blutserum Agglutinationsproben an, die aber jedesmal sicher negativ ausfielen. Irgendwelche Gesundheitsstörungen konnte er nicht bemerken.

Bei dem häufigen Vorkommen von Abortusbakterien in der Handelsmilch (S. 373) und dem im Vergleich hierzu verhältnismäßig seltenen Auftreten der BANGSchen Krankheit beim Menschen kann die *Empfänglichkeit* des Menschen für das genannte Leiden im allgemeinen nur gering sein. Selbst latente Infektionen sind bei serologischen Reihenuntersuchungen nicht so oft aufgedeckt worden, als es dem Vorkommen von BANGSchen Bakterien entspricht.

So fand WEIGMANN unter 3535 aus Schleswig-Holstein stammenden Blutproben nur 119 (= 3,4%) mit positiver Agglutination; von diesen Fällen gingen 91 mit Erkrankung einher. Nach KLING reagierten in Schweden unter 3000 Seren 4,8%, nach KATHE unter 2000 Seren 1,3%, nach DARSIN (Lettland) unter 1100 Seren 1,6%, nach WELSH unter 2433 Seren 5 $\frac{1}{2}$ %, nach McALPINE und MICKLE in USA. von 10150 Seren 0,6%, nach VAN DER HOEDEN (1928) in Holland von 750 Seren 1,9%, nach POPPE in Rostock von 454 Seren 1,5%, nach BACH in Nordwestdeutschland 3% und nach SCHLIRF in Oldenburg nur 0,6% positiv auf Abortusbakterien. HABS in Kiel fand unter 200 Seren 5 (= 2,5%), die eine schwache Agglutination in einer Verdünnung 1 : 50 oder 1 : 100 gaben. MARTIN und MEYERS hatten unter 1000 WASSERMANN-Blutproben 4,3% auf Abortus positive. Selbst KRISTENSEN und HOLM hatten bei ihren Untersuchungen von 4623 Seren immerhin nur 11% positive Ergebnisse (mindestens 1 : 100) mit BANG-Bakterien neben 3,2% positiven mit Typhus- und 4,1% positiven mit Paratyphusbakterien sowie 20% WASSERMANN-positiven. OLIN fand bei 3003 Seren, herstammend aus verschiedenen Teilen Schwedens von Personen, die nach Ausweis spezieller Nachforschungen nie Symptome von Undulantfieber dargeboten hatten, spezifische Agglutinine in 0,56%. Positive Komplementbindungsreaktion wurde in 0,5% erhalten. Spezifische Agglutinine waren auffallenderweise ungefähr doppelt so oft in Seren von Frauen als in solchen von Männern nachweisbar. Die Stadtbevölkerung wurde öfter von der Infektion in manifester Form befallen als die Landbevölkerung; Männer erkrankten öfter als Frauen. Kinder blieben der Regel nach von der Krankheit verschont.

Außergewöhnlich hohe Prozentsätze von positiven Abortusseren hatten GRILICHES in Zürich (unter 350 Proben 25%) und vor allem LOTZE und WICHELS in Greifswald. Von 1000 Seren agglutinierten 69%, wenn auch nur 18% bei einer Verdünnung von 1 : 100

und darüber reagierten. Auch hier überwog die Zahl der positiven Abortusreaktionen die der positiven Typhus- und Paratyphusagglutinationen erheblich.

Unter den etwa 330 positiven Typhus- und Paratyphusseren (1 : 50 und darüber) von KRISTENSEN und HOLM befindet sich kein Serum, bei dem Grund zur Annahme besteht, daß die Typhus- oder Paratyphusinfektion eine Reaktion gegenüber den BANGschen Bakterien hervorgerufen oder aktiviert hätte. Auch unter den Seren mit positivem WASSERMANN waren positive Abortusreaktionen nicht häufiger als unter denen mit negativer Syphilisreaktion.

Von den 450 untersuchten Proben von Kindern (unter 15 Jahren) agglutinierten 7% oder nach der Tabelle 10 von KRISTENSEN und HOLM auf S. 304 sogar nur 5% positiv, gegenüber 10% von Erwachsenen; bei der Komplementbindung handelt es sich um 6 bzw. 10%. SEDGWICK und LARSEN erhielten von 425 Kindern in USA. bei 17% positive Agglutination. Zumeist handelt es sich bei den BANG-Infektionen beim Menschen um *sporadische Fälle*, dagegen verteilen sich die von KLING in Schweden untersuchten 121 Fälle zu $\frac{2}{3}$ auf kleinere oder größere Gruppen von 2 bis 14 Fällen. HARDY, JORDAN, BORTS und G. C. HARDY teilen einen Fall mit, in dem die ganze Familie (8 Personen) erkrankte. Nach HERMANN kamen in einer Familie 4 Fälle vor, von denen auffallenderweise nur die weiblichen Glieder (Mutter und 3 Töchter) erkrankten und eins starb.

Die Zeit, die nach Heilung der Krankheit bis zum Verschwinden der Agglutinationsreaktion vergeht, schwankt zwischen einigen Monaten und 2 Jahren (JENSEN, VOGELSANG u. a.) und länger.

Innerhalb des Jahreszyklus nimmt man im allgemeinen die Häufigkeit der BANG-Infektionen in den einzelnen Monaten als konstant an, dagegen geben HARDY, JORDAN und BORTS an, daß in Iowa (USA.) die Monate Dezember, Januar und Februar eine geringere Anzahl von frischen Fällen als die übrigen Monate aufweisen. In Schweden ist die Zahl der BANG-Infektionen beim Rind und beim Menschen im Frühling und im Herbst größer als während des übrigen Teiles des Jahres (E. HENRICSSON). Daß diese beiden Kurven gleichsinnig verlaufen, ist nicht verwunderlich. Die Häufigkeitsverhältnisse der Abortusfälle beim Rind werden ganz vorwiegend durch die Deckzeit bedingt.

Bei der Durchsicht der Statistiken über die Verteilung der BANG-Infektionen auf die verschiedenen *Altersklassen* fallen die geringen Prozentzahlen bei Kindern auf¹. Auch wenn man annimmt, daß das Serum von Kindern weniger als von Erwachsenen untersucht wird und daß das undulierende Fieber bei Kindern seltener richtig erkannt wird, so genügen selbst diese zum Teil unbewiesenen Voraussetzungen zur Erklärung dieses Mißverhältnisses noch nicht. Vielleicht ist der Brauch, dem Kinde zumeist abgekochte Milch zu geben, während die Erwachsenen die Milch und Milchpräparate (saure Milch, Milchkaffee, Milcheis usw.) im unerhitzten Zustand genießen, an dem auffallenden Unterschied in den Reaktionsverhältnissen bei Kindern und Erwachsenen wesentlich ursächlich beteiligt. Endlich ist es möglich, daß der kindliche Organismus noch nicht hinlänglich befähigt ist, Agglutinine und Amboceptoren gegen die BANGschen Bakterien zu bilden. Beim Rind ist bekannt, daß Kälber bis zum Alter von $\frac{1}{4}$ Jahr auf eine sehr schwere Fütterungsinfektion oft weder mit Krankheit noch mit positivem Agglutinationstiter reagieren (S. 404). Es scheint mir, daß alle diese Verhältnisse noch der Aufklärung bedürfen.

Durch die *Kontaktinfektion* vom Tier auf den Menschen sind die Männer stärker gefährdet als die Frauen. Auch insgesamt überwiegen die Fälle beim Mann jene bei der Frau im allgemeinen. So gibt HARDY (USA.) dieses Verhältnis mit 63:20, KLING (Schweden) mit 46:18, VAN DER HOEDEN (Holland)

¹ Wenn auch die Erkrankungsziffer bei den Kindern erheblich hinter der bei den Erwachsenen zurückbleibt, so ist immerhin eine große Anzahl von Fälle von undulierendem Fieber bei jenen mitgeteilt worden, wie es folgende unvollständige Tabelle 3 erkennen läßt.

mit 16:7, KRISTENSEN und HOLM (Dänemark) mit 391:109, WEIGMANN und POPPE (Deutschland) mit 27:11 bzw. mit 23:2 an, dagegen waren nach OLIN (Schweden) positive Agglutinationen bei Frauen etwa doppelt so häufig als bei Männern.

Tabelle 3. Undulierendes Fieber bei Kindern.

Alter	Anzahl der Fälle	Autor
unter 12 Monate	5	WAINWRIGHT, zit. nach KNOTH
1 Jahr	1	MADSEN
15 Monate	1	KOHLBERG, zit. nach HIRSCH-BOECK
20 Monate	1	WILLIAMSON, BRUCE u. GIBSON
22 „	1	HARDY (1929)
2 Jahre	1	Reichsgesundheitsamt
3 „	1	„
0—4 „	5	HARDY
4 ¹ / ₂ „	1	HOTTINGER
5 „	1	CARPENTER u. BOAK (1927/28)
5—6 „	2	BACH
5—9 „	5	KRISTENSEN
5—9 „	20	HARDY
über 6 „	8	SIMPSON
7 „	1	TOBLER
8 „	1	TOBLER
8 „	1	KLING (1928)
unter 10 Jahre	5	WAINWRIGHT
9 Jahre	1	HOTTINGER
10 „	1	FLEISCHMANN u. RADDATZ
12 „	1	KOSCHATE
14 „	1	BAUER
? Kinder	31	MADSEN
? (Kinder)	2	KOSCHATE
? (Knabe)	1	VAN DER HOEDEN (1928)

Bei der *enteralen Infektion* fanden KRISTENSEN und HOLM das Verhältnis der Infektionsziffern bei Mann und Frau wie 2:1, das *Reichsgesundheitsamt* 114:76, HARDY, JORDAN und BORTS (Jowa, USA., 40 Fälle) 57,5:42,5, ATWOOD HASSELTINE (9 Fälle) wie 4:5, OLIN sogar 1:2. LOTZE und WICHELS (690 bzw. 180 Fälle) konnten eine Abhängigkeit der Häufigkeit von einem bestimmten Geschlecht oder Alter (!) nicht feststellen.

Wie bereits erwähnt, kommen in der Handelsmilch oft Abortusbacillen vor, dagegen hat man beim Menschen nur in etwa 1,5—11 (—18)% BANG-Infektionen durch die serologische Untersuchung feststellen können. Über die Immunitätsverhältnisse des Menschen gegenüber enteralen BANG-Infektionen liegen noch keine Ergebnisse vor. Vermag eine etwaige, vielleicht nur lokale Immunität die positive Agglutination zu überdauern? Wenn das der Fall wäre, so wäre es nicht verwunderlich, daß nur ein kleiner Teil der Bevölkerung serologisch positiv reagiert. Bei einer Durchseuchung würde zunächst zu erwarten sein, daß die Jugend besonders hohe Reaktionsprozente aufzuweisen hätte, was aber keineswegs der Fall ist. Die Durchseuchungshypothese würde nur dann zu stützen sein, wenn das Kind in ähnlicher Weise wie das Kalb sich gegen enterale Infektionen weitgehend refraktär verhielte, aber dennoch durch die Aufnahme von BANG-Bakterien eine mindestens lokale Immunität erlangte. Im allgemeinen nimmt man an, daß die Widerstandsfähigkeit des Menschen gegen eine BANG-Infektion relativ groß ist und daß zum Haften der Infektion

und zum Ausbruch der Krankheit verhältnismäßig viele und virulente Abortusbakterien notwendig sind. Aber nicht immer ist die Widerstandsfähigkeit des Menschen gegen eine BANG-Infektion so groß, wie dies aus der Mitteilung von LUISE HOLL hervorgeht. Sie zog sich bei ihren Arbeiten mit *Brucella abortus* trotz aller Vorsichtsmaßregeln ein schweres undulierendes Fieber zu. Über weitere Laboratoriumsinfektion vgl. Fußnote auf S. 369.

Bei ihrem Hinweis auf die Menschenpathogenität der BANGschen Bakterien sprachen KLIMMER und HAUPT (1922) auch die Vermutung aus, daß die BANG-Bakterien bei der schwangeren *Frau Abortus* hervorrufen könnten. Diese Befürchtungen haben sich, wie es die Mitteilungen von SCHNÜRER (S. 371), KRISTENSEN (1930), AMOSS und POSTON, SCHITTENHELM, FINZI, SARTI, THORFINN, LARSON und SEDGWICK, DE FOREST, CARPENTER, SIMPSON und FRAIZER, HERMSTEIN, MADSEN, FREI, NICOLL und PRATT, SCHÖTTLER, CARPENTER und BOAK (1931) zeigen, als begründet erwiesen und die Annahme liegt nahe, daß der BANG-Abort beim Menschen vielleicht häufiger vorkommt, als man annehmen möchte. In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, daß CARPENTER und BOAK (1931) BANG-Bakterien aus Ovarien und Ovidukt und FREI aus dem Genitalexsudat einer Frau gezüchtet haben.

Auch beim Menschen können sich die BANG-Bakterien in der *Mamma* ansiedeln und mit der *Milch* ausgeschieden werden [CARPENTER und BOAK (1931), HARDY (1928)].

4. Die Infektionswege.

Die BANGschen Abortusbakterien können auf sehr verschiedenen Wegen in den Organismus eindringen. Während man früher *bei der natürlichen Übertragung* auf die Tiere und in Sonderheit auf die Rinder den *Deckakt* als die wichtigste Ansteckungsquelle ansah, haben die weiteren Untersuchungen gezeigt, daß der Begattung eine nur untergeordnete Bedeutung zukommt.

SCHROEDER (1922) spritzte sicher abortusfreien Kühen vor dem Deckakt Reinkulturen von Abortusbakterien, abortusbacillenhaltiges Eihaut- und Fetusmaterial intrauterin ein. Andere Kühe wurden von Bullen belegt, die kurz vorher infizierte Kühe gedeckt hatten, oder die nach künstlicher oder natürlicher Infektion Abortusbakterien mit dem Samen ausschieden. Trotzdem diese Versuche mit einer Reihe von Kühen angestellt wurden, von denen sich viele bei einer späteren Ansteckung mit Abortusbakterien als empfänglich erwiesen, verkalbte keine Kuh. Selbst die serologische Untersuchung dieser Kühe verlief negativ. Eine Abortusübertragung hatte also nicht stattgefunden. Ebenso negativ verliefen auch die Versuche von ROBINSON, der einen Bullen einige Zeit vor dem Decken intravenös mit Abortusbakterien infiziert hatte. Der Bulle zeigte hierauf hohe Agglutinationswerte, so daß bei ihm hiernach mit einem Haften der Infektion gerechnet werden kann.

Weitere negative Ergebnisse mit einer intrauterinen Infektion hatten SIMMS und MÜLLER (1921) bei Kühen und THOMSEN (1928) bei Ziegen.

Diesen negativen Versuchen, den Abortus durch den Deckakt auf die weiblichen Tiere zu übertragen, stehen aber mehrere positive Beobachtungen aus der Praxis gegenüber. So berichtet BARENDREGT, daß die Kühe dann regelmäßig abortierten, wenn sie von 3 bestimmten Bullen gedeckt wurden. Dagegen blieb der Abortus in demselben Bestande aus, wenn die Kühe von einem anderen Bullen belegt wurden. Von den erwähnten 3 Bullen wies der eine Bulle eine schmerzhaft Entzündung des Samenstranges kurz oberhalb des Hodens und der 2. Bulle eine sehr schmerzhaft Entzündung des Skrotums auf. Dieser Bulle wurde geschlachtet. Er hatte eine typische durch Abortusbakterien hervorgerufene Orchitis.

Ferner berichten MCFADYEAN, SHEATHER und MINETT (1913), RETTGER, WHITE und CHAPMAN (1921) gleichfalls über positive Beobachtungen. Die

Frage, inwieweit in den angeführten positiven Fällen alle anderen Infektionsmöglichkeiten sicher ausgeschlossen waren, muß offen bleiben.

Nach der heute herrschenden Meinung erfolgt die *Übertragung* des infektiösen Abortus bei Mensch und Tier ganz vorwiegend *per os*. Daß dieser Weg möglich ist, haben zahlreiche Fütterungsinfektionen bei Rindern, Kaninchen und Meerschweinchen, sowie sichere Beobachtungen am Menschen erwiesen. Dagegen hatten FLEISCHNER, VECKI, SHAW und MEYER bei ihren Fütterungsversuchen mit abortusbakterienhaltiger Milch an 4 *Affen* keinen Erfolg. Allerdings wurde die Milch nur in geringer Menge aufgenommen.

In einem weiteren erfolgreichen Versuch erhielten 2 *Affen* 46 Tage lang täglich je 50—100 ccm Milch einer in die Zitze mit vollvirulenten BANG-Bakterien infizierten Ziege. 1 ccm dieser Milch enthielt 20 000—250 000 Abortusbakterien. Ein Affe erkrankte (leichte Temperaturschwankungen, Gewichtsabnahme von 2725 auf 2300, Hämoglobinabnahme von 73 auf 65%) und wies bei der Sektion Schwellung der Milz, Gekrös- und verschiedener Körperlymphknoten, sowie Abortusbakterien in Organen und Herzblut auf. Zur Infektion *per os* sind verhältnismäßig große Bakterienmengen notwendig. Die einmalige Verfütterung von 2 Schrägagarkulturen mäßig virulenter BANG-Bakterien war ohne Erfolg, dagegen führte die 11malige Verfütterung von täglich einer Agarkultur bei 3 von 4 *Affen* zur Infektion (positive Agglutination, Nachweis von Abortusbakterien in Milz und zum Teil auch in den Gekröslymphknoten).

Nach MEYER und EDDIE sind von *Macacus rhesus* und *M. Cynomolgus* (die üblichen kleinen Versuchsaffen) über 10% gegen Fütterungsinfektion immun.

WEIGMANN verabreichte 8 *Meerschweinchen* von 300—350 g Gewicht 2mal in einem Abstand von 5 Tagen mit der Schlundsonde 10 ccm Milch, die in 1 ccm 1 Million Abortusbakterien enthielt. Nach 10 Tagen betrug der Agglutinationstiter 1 : 1000 bis 1 : 5000. Als die Versuchstiere nach 4—6 Wochen getötet wurden, konnten Abortusbakterien in Milz und anderen Organen nachgewiesen werden. HARDY, HUDSON und JORDAN konnten Meerschweinchen durch Verfüttern von Abortusbacillen nur zu 22%, dagegen von der Haut aus (S. 367) zu 75—100% infizieren.

Beim *Rind* kann die Übertragung der Abortusbakterien durch die Aufnahme von Futter, Wasser (S. 339) und Einstreu erfolgen, wenn diese Stoffe bei Aborten und scheinbar normalen Geburten von dem verspritzten bakterienhaltigen Fruchtwasser, von der an Ansteckungsstoffen sehr reichen Nachgeburt, sowie den Lochien, vielleicht auch vom Harn und Kot infiziert worden sind. Wie an anderer Stelle ausgeführt wird, verkalben die Kühe bei einer fortbestehenden Infektion mit BANG-Bakterien im zweiten Jahr nur etwa zu 60% und im dritten Jahre sogar nur zu 1—5%. Im 4. und 5. Jahr ist der Prozentsatz noch geringer. Die Kühe, die trotz bestehender Infektion normal austragen, also scheinbar eine völlig normale Geburt haben (solche Fälle kommen auch schon im ersten Infektionsjahr vor), scheiden dennoch mit dem Fruchtwasser, der Nachgeburt und den Lochien zumeist erhebliche Mengen Abortusbakterien aus und geben hierdurch sehr oft und leicht zur weiteren Verbreitung der Infektion Anlaß (S. 409). Auch die im Verlaufe einer Abortusinfektion oft BANG-Bakterien enthaltende Milch (S. 373) kann die Seuche verschleppen, was durch die weitverbreitete Unsitte, die ersten Striche Milch in die Streu zu melken, besonders begünstigt wird. Ferner kann die Milch, namentlich beim Liegen, aus den strotzend gefüllten Eutern abtropfen. Ist aber erst die Streu infiziert, so ist der Weg bis zum Munde der Nachbarkühe nur kurz.

Ferner können die bereits intrauterin oder post partum durch die Milch infizierten Kälber, die beim Saugen am Euter namentlich in den Tränkzeiten

oder auch sonst oft frei im Stalle herumlaufen, ihren *keimhaltigen Kot* und Harn (S. 379) absetzen und gesunde empfängliche Tiere gefährden.

Rinder, die nur in ihrer Jugend Abortusbakterien mit der Milch usw. aufgenommen haben, scheinen — nach der herrschenden Meinung zu urteilen — eine bis zu ihrem geschlechtsreifen Alter fortbestehende latente Infektion nicht zu aquirieren, entgegen der Mitteilung von WILLIAMS, nach der eine in der Jugend erfolgte Ansteckung bis zum geschlechtsreifen Alter latent bleiben und nach eingetretener Trächtigkeit Abortus auslösen kann.

Beim Rind hatten GÖTZE und MÜLLER die Ausscheidung der Abortusbakterien mit dem Kot durch Fütterungsversuche festgestellt.

Beim *Menschen* spielt die Übertragung auf dem Verdauungswege gleichfalls eine sehr wichtige Rolle und dürfte bei den Personen, die vor allem mit Rindern, in USA. besonders auch mit Schweinen und anderen landwirtschaftlichen Haustieren nicht in Berührung kommen, den im allgemeinen alleinigen Infektionsweg darstellen. Als Träger des Ansteckungsstoffes kommen bei der Fütterungsinfektion die BANG-bakterienhaltige Milch und infizierte Molkereiprodukte, sowie frisches Schweineblut (bei Fleischern) in Betracht.

Beim Menschen scheinen zum Haften einer Infektion per os größere Mengen¹ hochvirulente Abortusbakterien oder eine besondere Disposition, z. B. durch anderweitige Schädigung (Angina, Grippe, Furunkulose usw.) erforderlich zu sein. Interessant sind die Beobachtungen von NINNI und von WEIGMANN (S. 351), daß die BANG-Bacillen durch normales Menschenserum in kurzer Zeit abgetötet werden. Keineswegs jede Fütterungsinfektion führt beim Menschen zur Erkrankung (COLLEDGE, KOEGEL usw., S. 362). Besonderes Interesse beanspruchen die von MORALES und OTERO (Habana) in dieser Richtung mitgeteilten Versuche an 14 Personen.

MORALES und OTERO gelang eine enterale Infektion mit einem Melitensisstamm schon bei einmaliger Verabreichung an Personen. Bei einem Schweinestamm war eine 2malige und bei einem anderen Stamm eine 5malige Wiederholung notwendig. Eine 1malige Aufnahme von 1 cem Bouillonkultur verschiedener boviner Stämme vertrugen 10 Personen ohne Krankheitserscheinungen. 2 Personen wurden selbst bei 5maliger Aufnahme nicht krank, obwohl in einem dieser Fälle die Bakterien im Kote nachgewiesen werden konnten. Erst nach 7maliger Wiederholung trat ein typisches undulierendes Fieber auf.

In neuerer Zeit ist auch die *Conjunctiva* [SEDDON (1919), SCHROEDER und COTTON (1924, 4)] und die *unverletzte äußere Haut als Infektionspforte* nachgewiesen worden (STOLZ und STOLZOVÁ-SUTORISOVÁ), so infizierten u. a. COTTON und BUCK (1932) 25 von 26 tragenden Kühen erfolgreich conjunctival; es verkalbten 22. Ferner übertrugen sie auf dem gleichen Wege auf 13 von 14 Schweinen (2 Eber und 12 Sauen) den Abortus. 3 Sauen verwarfen. Aus 2 Würfen wurden Abortusbacillen gezüchtet. Ferner infizierten HARDY, HUDSON und JORDAN, sowie VIOLLE (1925) *Meerschweinchen* erfolgreich von der unverletzten äußeren Haut aus. MAKKAWEJSKY, KARKADINOWSKY und MICHEJEW bestätigten diese Ergebnisse gleichfalls an Meerschweinchen und ferner an *Kaninchen*.

¹ In dieser Richtung ist die Mitteilung von HASSELTINE und KNIGHT interessant. Sie beobachteten, daß der Genuß von Milch aus einem abortusverseuchten Bestand bei 6 Personen BANGsche Krankheit verursachte, während der Teil der Milch aus dem gleichen Bestand, der mit anderer Milch vermischt wurde, nach dem Verzehren keine Erkrankungen zur Folge hatte.

Sie gingen hierbei in der Weise vor, daß sie ihre Versuchstiere am Operationsfeld zunächst enthaarten. Einige Tage später brachten sie auf die enthaarte Stelle 2 Tropfen einer Abortusbakterienaufschwemmung, die sie mit dem stumpfen Ende eines Reagensglases verteilten. Hierauf legten sie auf das Operationsfeld einen Verband, den sie 24 Std. liegen ließen. Nach der Abnahme wurde die Haut desinfiziert. Die in dieser Weise durchgeführte Infektion durch die unverletzte äußere Haut haftete bei 25% der Versuchsschweinchchen und bei 60% der Kaninchen. Bei der konjunktivalen Übertragung hatten die genannten russischen Forscher bei Meerschweinchen zu 60% und bei Kaninchen zu 90% Erfolg.

Auch am *Rind* sind Versuche, eine Abortusinfektion durch die unverletzte äußere Haut zu übertragen, von COTTON (1930), BUCK, sowie COTTON und BUCK (1932), O. BANG und BENDIXEN erfolgreich durchgeführt worden. Die percutane Infektion gelang COTTON und BUCK bei 5 von 8 Rindern.

BANG und BENDIXEN führten ihre Versuche an 5 trächtigen Kühen und 2 trächtigen Färsen aus abortusfreien Beständen durch.

Bei 2 Kühen wurden die Fessel des einen Hinterbeines rasiert. Um die Fessel und die Klauen wurde mit infizierter Nachgeburt durchfeuchtete Watte gelegt und durch einen wasserdichten Verband befestigt. Der einmal erneuerte Verband blieb 14 Tage liegen, worauf die Beine desinfiziert wurden.

Eine weitere Kuh und die beiden Färsen bekamen einen gleichen Verband auf die unrasierte Haut des Fessels. Die Watte wurde hier mit einer Reinkultur getränkt. Nach 9 Tagen wurde der Verband abgenommen und wurden die Beine desinfiziert.

Von diesen 5 Rindern hatten 4 infizierte Nachgeburten, als sie kalbten bzw. verwarfen. Das 5. Tier wurde 2 Monate vor Ablauf der Trächtigkeit geschlachtet. Die Placenta war nicht infiziert, dagegen wurden Abortusbacillen in geringer Zahl aus dem einen Euterlymphknoten reingezüchtet.

Durch *leichte Verletzungen der äußeren Haut* wird die Infektion sicherlich begünstigt. Sehr interessante Versuche haben in dieser Richtung O. BANG und BENDIXEN durchgeführt.

Bei 2 Kühen wurden oberflächliche Risse an der Haut der einen Zitze angebracht. Auf diese Stellen wurden Wattebäuschchen gelegt, die mit infizierter Nachgeburt bzw. Abortusbakterienkultur durchfeuchtet waren. Die Watte wurde mit Pergamentpapier bedeckt und durch einen Wollfaden festgehalten. Bei der einen altmilchenden Kuh wurde der Verband täglich eine Woche hindurch gewechselt, bei der anderen trockenstehenden Kuh blieb der Verband 4 Tage liegen. Nach Abnahme des Verbandes am Ende des Infektionsversuches wurden die Zitzen desinfiziert. 3 Monate darauf gebaren die beiden Kühe lebensfähige Kälber. Die Nachgeburten waren aber infiziert, desgleichen die Euter.

Auch unter den praktischen Verhältnissen dringen die Abortusbakterien wohl sicherlich durch die Haut der Beine, des Euters und der Zitzen ein und es ist sehr wahrscheinlich, daß dieser Ansteckungsweg namentlich bei Stallhaltung der wichtigste ist. Hier sind die genannten Infektionspforten in besonders hohem Maße der Ansteckung ausgesetzt, in höherem Maße als der Verdauungskanal; ganz abgesehen davon, daß zu einer erfolgreichen Fütterungsinfektion große Bakterienmengen erforderlich sind.

Da BANG-Bakterien von GÖTZE und MÜLLER im Blut abortusinfizierter Kühe nachgewiesen worden sind, ist auch an *stechende Insekten* als Überträger des Abortus zu denken, wenn auch diese Verhältnisse in der Praxis vermutlich keine größere Bedeutung besitzen.

Die Kontaktinfektion ist ferner bei *Menschen*, die mit krankem Vieh und mit Schweinefleisch (USA.) in Berührung kommen, oft festgestellt worden. Sie bedroht namentlich Tierärzte bei der Ausübung der Geburtshilfe und der manuellen Ablösung der Nachgeburt abortuskranker Kühe (DIETEL, VEILCHEN-

BLAU, STEINERT, KREUTER, HUDDLESON usw.). Auf die Möglichkeit einer Infektion durch die *Impfnadel* bei der Impfung mit lebender Abortuskultur (S. 416) hat FREI (1929) an der Hand eines Falles hingewiesen, bei dem aber keine Blutuntersuchung vorgenommen wurde. Man findet bei *Tierärzten* meist um so höhere *Infektionszahlen*, je länger sie beruflich tätig sind. Sehr interessante Mitteilung gibt hierüber THOMSEN (1930). Er fand bei seinen serologischen Untersuchungen an den Tierärzten in Dänemark, daß die Studierenden der Tierheilkunde noch negativ reagierten. Aber schon 5 Monate nach der Approbation zeigten von 18 Praktikern 83% eine positive Reaktion. Nach ein Jahr und länger ausgeübter praktischer Tätigkeit reagierten von 65 Tierärzten 94%. Dagegen von den Schlachthoftierärzten nur 33%, und die reagierenden hatten früher praktiziert. Von 5 in der Milchkontrolle tätigen Tierärzten reagierten 20%. Von den Tierärzten in Deutschland wiesen nach POPPE 12,5%, nach SADOWSKI von 69 sogar nur 5,8% und nach KNOTH von 89 praktischen Tierärzten und 9 Schlachthoftierärzte (1930) 17% eine positive Agglutination auf, davon waren 8 Tierärzte klinisch mindestens verdächtig. Ähnliche Untersuchungen führten auch HUDDLESON und JOHNSON (1930) in Michigan (USA.) durch. Von 49 Tierärzten hatten 57% einen Agglutinationstiter von mindestens 1:100. Dagegen teilt JORDAN mit, daß in USA. von 120 Tierärzten 45% einen Agglutinationstiter von nur 1:5—1:40 gezeigt und die übrigen negativ reagiert haben.

Von 16 Bakteriologen¹, die mit *Brucella* arbeiteten, wiesen nach THOMSEN 60% positive Reaktion auf. Weiterhin sind Fleischer und Landwirte beruflich einer BANG-Infektion ausgesetzt. Von 25 *Fleischern* fand THOMSEN 20%, vom Schlachthofpersonal MARTIN und MEYERS 18% (unter 1000) und von 220 Arbeitern einer Schweinefleisch-Versandanstalt in USA. JORDAN 15% serologisch positiv reagierend. Weitere Mitteilungen von BANG-Infektionen bei Angestellten von Großfleischereien in USA. teilen BIERING, HARDY (1930) und CLARK (1930) mit.

Positive serologische Befunde sind auch bei dem *landwirtschaftlichen Personal* vielfach in großer Häufigkeit erhoben worden, so von THOMSEN in 62% von 21 Oberschweizern, in 24% von 25 Melkern und in 5% von 20 Mägden; von LENTZE in 23% von 57 in der Landwirtschaft tätigen Personen, davon in 22% von 49 Melkern, in 40% von 5 gelegentlich im Stalle tätigen Männern, dagegen in 0% von 3 gelegentlich im Stalle tätigen Frauen und nach SCHUMANN in 8% von 24 gelegentlich im Stalle tätigen Frauen.

Auffallenderweise zeigte nach THOMSEN von 10 Milchabschmeckern in Molkeereien keiner eine positive Reaktion. Von den 500 Fällen einer BANG-Infektion von KRISTENSEN und HOLMS (1929) fallen 232 auf landwirtschaftliches Personal. Unter den 38 Fällen WEIGMANNs (1929) waren 17, und unter den 22 Fällen POPPEs (1930) 15 Landwirte. Von 12 Personen eines Gutshofes in Niederösterreich zeigten 33% eine ausgesprochene Erkrankung und 25% eine latente Infektion.

Inwieweit die bei Tierärzten, Landwirten und Fleischern [BORNAM (1929), CURSCHMANN (1929), FREI, HIRSCH (1929), CÉSARI, LÖFFLER (1931)] summarisch mitgeteilten BANG-Infektionen durch die äußere Haut [HARDY (2)], durch den Verdauungskanal oder auf anderen Wegen zustande gekommen sind, soll hier

¹ Über Laboratoriumsinfektionen berichten weiterhin SCHLICHTING, KLING (1928), CLARK, FREI, HOLL (1930), ZACH (1929), LEAVELL, ZELLER (1931: 9 Fälle), DRESCHER (1929—1930), SCHLOSSMANN (1930), HUDDLESON, MANNINGER, BARTER usw.

nicht weiter erörtert werden. Sicher sind viele Infektionen bei Tierärzten cutanen Ursprungs, wie dies u. a. aus den Angaben von RIEDMÜLLER und STIHL hervorgeht.

RIEDMÜLLER und STIHL berichten, daß mindestens 17% der schweizerischen Tierärzte im Anschluß an geburtshilfliche Eingriffe und Nachgeburtsablosungen urticarielle und papulöse Dermatosen bekommen haben. Die durch das Auftreten von follikulären Papeln und Pusteln gekennzeichnete Hautaffektion, die meist erst mehrere Stunden nach den operativen Eingriffen an den Armen auftritt und ausgesprochene Neigung zu Rezidiven besitzt, scheint auf den Kontakt mit BANG-infizierten Tieren zurückgeführt werden zu müssen [HUDDLESON und JOHNSON (1930) sowie HAXTHAUSEN und THOMSEN (1931), ferner DIETEL (1927), SPENGLER (1929) und URBACH (1929)]. Ob die kurz nach den Eingriffen auftretenden Nesselausschläge auch als Ausdruck einer BANG-Infektion gedeutet werden können, bedarf dagegen noch weiterer Untersuchung. Wohl sicherlich liegt der Urticaria eine allergische Reaktion zugrunde, die JADASSOHN auf eine Überempfindlichkeit gegen eine Substanz des Rindes und nicht gegen BANG-Bakterien in einem Fall (Tierarzt) zurückführt.

Auch die von LÖFFLER (1931) mitgeteilten Fälle sind hier zu erwähnen. Es handelt sich einmal um einen Maurer, der nie rohe Milch trank und nie mit Vieh in Berührung kam. Bei Maurerarbeiten in einem abortusverseuchten Stall zog er sich Schürfwunden am Handrücken und eine stark blutende Wunde am Finger zu. 2½ Monate später erkrankte der Mann an undulierendem Fieber. Ein zweiter, ähnlich liegender Fall betraf einen Soldaten.

Vor allem sei auf die einschlägigen Versuche von MORALES und OTERO hingewiesen, die sie an 26 Freiwilligen durchführten. Beim Auftragen der Keime auf die unverletzte Haut gelang die Infektion weder mit 2 Melitensis- noch mit 2 Schweine-, noch mit 3 Rinderstämmen. Dagegen ging nach vorheriger Scarifikation der Haut eine von 2 Melitensisinfektionen, die beiden Suis- und 3 von 4 bovinen Infektionen an. Wie schon erwähnt, führt beim Menschen nicht jede BANG-Infektion zum Ausbruch der Krankheit. Sehr oft bleibt die Infektion latent (positive serologische Reaktion beim Fehlen von Krankheitserscheinungen). Entsprechend den hohen Infektionsprozentzahlen bei *Tierärzten* kommen bei ihnen auch die meisten *Erkrankungsfälle* vor. Die Häufung solcher Fälle ist nur durch die Kontaktinfektion zu erklären.

Die Erkrankungsfälle bei Tierärzten verteilen sich anscheinend nicht gleichmäßig über Deutschland, die meisten sind in Süddeutschland [BOCK (1929), DIETEL (1927), ERNST, KREUTER (1927), RIMPAU und STEINERT (1929), VEILCHENBLAU (1927), STEINERT (1926) usw.], wesentlich weniger in Norddeutschland [MEYER (1929), POPPE, WEIGMANN], in Österreich [SPENGLER, WILTSCHKE (1929), URBACH] und in der Schweiz [GRÄUB (1927), FREI (1929), LÖFFLER (1929), ROUX (1928)] festgestellt worden.

Bei der Kontaktinfektion des Menschen kommt als *Infektionsquelle* nicht nur das *Rind*, sondern, so namentlich in USA., besonders bei Fleischern, auch das *Schwein* (S. 330 u. 358) in Betracht [DUNCAN (1925), CONNAWAY, DURANT und NEWMAN, GAGE und GREGORY, HAYES und TRAUM, HARDY (1930), HADLEY und BEACH, HUDDLESON (1), COTTON (1931) usw.]. Auch in Europa (Italien, Frankreich und der Schweiz) sind einige Erkrankungsfälle bei Menschen bekannt geworden, die man auf das Schwein zurückführte [VIVIANI (1928), CÉSARI (1923) und LÖFFLER (1931, 49 Fälle)]. Dagegen verzeichnen KRISTENSEN und HOLM in ihrem umfangreichen Material keinen derartigen Fall. Ferner sind von CADÉOT (1929) und CÉSARI *Schafe* als Infektionsquellen ermittelt worden. Ob *Ziegen* in maltafieberfreien Ländern die BANG-Infektion vermitteln, ist wohl anzunehmen, bedarf aber noch weiterer Klärung. Nach KLATSCH könnte bei BANG-Infektionen des Forstpersonals vielleicht auch das *Wild* als Infektionsquelle in Frage kommen.

5. Die mit *Brucella abortus* und *Brucella suis* infizierten Tiere und ihre Erzeugnisse als Infektionsquellen für Menschen.

Bei der Übertragung der BANGschen Krankheit auf den Menschen durch *Kontakt* besitzt die Übertragung von *Mensch zu Mensch* keine größere praktische Bedeutung. Über eine Übertragung der BANGschen Krankheit von Mensch zu Mensch berichten u. a. HARDY, SIMMS und MILLER (1920), MOHLER und THOMSEN (1928). Ferner teilt SCHNÜRER eine Infektion eines Frauenarztes an einer Frau mit, die infolge einer BANG-Infektion abortiert hatte. Über einen ähnlichen Fall berichten weiterhin KRISTENSEN und HOLM. Auch hier erkrankte ein Arzt, der einen Patienten mit undulierendem Fieber behandelte.

Dahingegen ist die *Kontaktinfektion vom Tier auf den Mensch* recht häufig und stellt anscheinend die wichtigste Übertragungsweise der BANGschen Krankheit auf den Menschen dar. Sie kommt bei *Brucella abortus* vor allem bei Tierärzten, Geburtshelfern und beim Stallpersonal (S. 369), ferner bei *Brucella suis* in erster Linie bei Fleischern in USA. vor (S. 331). Die Kontaktinfektion von Tier auf Mensch betrifft vorwiegend Männer. Die Häufigkeit bei Mann und Frau verhält sich hier wie etwa 2,5—4:1 (S. 363). Zum persönlichen Schutz sind die Hände und Arme vor jeder Berührung mit Abortustieren gut einzufetten und nach dem Kontakt und besonders vor den Mahlzeiten wieder gründlich zu reinigen und desinfizieren. Ferner empfiehlt sich die Verwendung von Gummihandschuhen bei allen geburtshilflichen Operationen, vor allem auch bei der Abnahme der Nachgeburt.

Bei den Personen, die mit dem Vieh und Fleisch (insonderheit vom Schwein) nicht in Berührung kommen, handelt es sich wohl ausnahmslos um *Fütterungsinfektionen*, und zwar ganz vorwiegend durch BANG-bakterienhaltige Milch, in seltenen Fällen (Fleischern) um den Rohgenuß von bakterienhaltigem *Schweineblut* (LÖFFLER, NAGEL). Vielleicht kann auch das Fleisch zu Fütterungsinfektionen Anlaß geben. Das Fleisch von Rindern ist u. a. von KRÜGER auf das Vorkommen von Abortusbakterien untersucht worden. Von 30 Rindern wiesen 3 (1 serologisch reagierende Kuh, 1 nicht reagierendes weibliches Jungrind von 1½ Jahren und 1 nicht reagierender 3jähriger Bulle) in den Zwerchfellspfeilern Abortusbakterien auf, während in den Mm. intertransversarii cervicis und dem M. coccygeus BANG-Bakterien weder bei den 3 obengenannten noch bei den übrigen Tieren durch Verimpfen auf Meerschweinchen festgestellt werden konnten. Die Abortusbakterien können sich in dem bei 3—5° C aufbewahrten Fleisch bis zum 15. Tag (später wurde nicht untersucht) für Meerschweinchen infektionstüchtig halten.

Im Mittelpunkt des allgemeinen Interesses steht also die *Milch*. Zur Abschätzung der Gefahrengröße ist es zunächst von Bedeutung, die Verbreitung des infektiösen Abortus unter den Milchtieren, vor allem den Kühen zu kennen (S. 395). Die Schafe¹ und Ziegen (S. 358) treten in dieser Richtung nach den praktischen Erfahrungen völlig zurück. Bei der Infektion durch Milchgenuß ist der Geschlechtsunterschied der Konsumenten nicht so groß wie bei der vorerwähnten Kontaktinfektion (S. 363).

¹ Über BANG-Infektionen bei Menschen durch Milch infizierter Schafe, die in Frankreich und in der Schweiz beobachtet wurden, berichten unter anderem E. MARTIN und ZELLER.

Tabelle 4.

Autor	Ort	Serologisch festgestellte Fälle von BANG-Infektionen beim Menschen	Davon klinisch krank	Verursacht durch Genuß infizierter Milch
ARR und HUDDLESON	USA.	17	17	Mehrzahl
ATWOOD und HASSELTINE	USA.	9	9	9
BACH	Nordwest-deutschland	45	25	17
CAPPACCINI	Italien	3	3	3
CARPENTER und MERRIAM	USA.	2	2	2
CHARLES und WARREN	England	1	1	1
CURSCHMANN	Deutschland	2	—	1
DALRYMPLE-CHAMPNEYS	England	14	14	3
ELKELES	Berlin	11	—	9
FISCHER	Sachsen	1	1	1
FLEISCHMANN und RADDATZ	Deutschland	1	1	1
GILBERT	USA.	14	—	14
GILBERT und COLEMAN	USA.	21	21	14
HABS		4	4	4
HASSELTINE (1931)	USA.	435	—	198
HASSELTINE und KNIGHT	USA.	6	6	6
HENNEBERG	Kiel	3	3	3
HARDY, JORDAN und BORTS (1932)	Jowa (USA.)	40	40	40
HARDY	Jowa (USA.)	83	—	15
HULL und BLACK	USA.	5	5	3
KEEFER	USA.	1	1	1
KING	USA.	25	—	18
KLING	Schweden	215	—	Mehrzahl
MANSON-BAHR		2	2	2
MEISEL	Polen	2	2	2
NATROP	Ostpreußen	1	1	1
PARKER	USA.	1	1	1
POPPE (1928)	Mecklenburg	11	11	6
PRAUSNITZ	Breslau	13	13	5
Reichsgesundheitsamt	Deutschland	406	—	151 37 (daneben Kontaktinfektion)
RIMPAU und STEINERT	München	16	6	2
ROSIN und ELKELES	Berlin	1	1	1
SCOTT	England	4	4	2
SENSENICH und GIORDANO		7	7	Mehrzahl
SJOERSLEV	Deutschland	—	—	7
TODD	England	1	1	1
WEIDNER	Deutschland	2	2	1
WEIGMANN	Schlesw./Holst.	45	45	27
ZELLER	Deutschland 1. 10. 29 bis 30. 9. 30	626	—	211 23 (daneben Kontaktinfektion)
ZWICK	Hessen	11	2	—

Über die durch den Milchgenuß beim Menschen hervorgerufenen BANG-Infektionen liegen heute bereits eine sehr große Anzahl von Veröffentlichungen

Tabelle 5.

	Ort	Zahl und Art der Milchproben	Davon Abortus-bacillen enthaltend %	Autor
1. Deutschl.	Breslau	12 Sahneproben	58,3	} LERCHE
	„	101 Marktmilchproben	51,5	
	„	35 Proben past. Milch	28,6	
	„	Gesamtmilchproben	22	} WINKLER
	Dresden	22 Marktmilchproben	32	
	„	20 Proben past. Milch	0	KLIMMER (7)
	Hamburg	94 Marktmilchproben	41,5	SCHWARZ
	Hannover	Marktmilch	15—25	KARSTEN
	Leipzig	34 Vorzugsmilchproben	62	HOFFMANN
	„	78 „	36	MEYN und WEISKE
	„	26 Proben past. Milch	14	KLIMMER u. FRITZSCHE
	„	33 Marktmilchproben	43	KLIMMER und FALKE
	„	„	19	EBER
	Rostock		bis zu 32	POPPE
	Stettin	Sammelmilchproben	27,5	PRÖSCHOLDT (1923/24)
		„	36,8	PRÖSCHOLDT (1925)
		„	28,0	PRÖSCHOLDT (1926)
	„	34,2	PRÖSCHOLDT (1927)	
	„	35,5	PRÖSCHOLDT (1928)	
	„	27	PRÖSCHOLDT (1929)	
	„	23	PRÖSCHOLDT (1930)	
	„	18	PRÖSCHOLDT (1931)	
2. Dänemark	Kopenhagen	Einzelmilch	30	} ANDERSEN und THOMSEN
	„	Mischmilch	fast 100	
3. Holland	Utrecht	Kindermilch	50	O. BANG (1931)
4. Estland	Tartu	50 Mischmilchproben	10	} SCHLOSSMANN
	(= Dorpat)	20 Einzelmilchproben	40	
5. Norwegen	Oslo		13	} HOLTH (1930)
	„	Marktmilch	1	
6. USA.	Ithaca (N.Y.)	129 Marktmilchproben	20	MOORE und BEKER
	St. Francisco		fast 100	FLEISCHNER u. MEYER
	Washington	217 Marktmilchproben	14	COTTON u. SCHROEDER
	„	516 „	15	{ SCHROEDER und COTTON (1907)
	„	„	37,5	{ SCHROEDER (1912) und COTTON (4)
	Chikago	„	12	} EVANS
	„	Vorzugsmilch	30	
„	„	6,1	CARPENTER und BOAK	
„	„	77	HASLEY	

vor, unter denen ich nur einige wahllos herausgreifen will, so die von AUBLANT und LISBONNE, BIERRING, FREI, VAN DER HOEDEN und JORDAN und MOORE. Um die große Bedeutung, die der Milch als Ansteckungsquelle zukommt, weiterhin zu beleuchten, folgen in der Tabelle 4 noch einige Zahlenangaben, die aber auf Vollständigkeit keinen Anspruch machen. Verschiedene Autoren heben hervor, daß sie in der infizierten Milch die Hauptansteckungsquelle für Menschen erblicken (WEIGMANN, CHARLES und WARREN, VAN DER

HOEDEN (1928), MANSON-BAHR, GILBERT und COLEMAN, PARKER, CARPENTER und MERRIAM, SCHOTTMÜLLER u. a.). Nach MADSEN sind etwa 40% der Fälle von BANG-Infektion beim Menschen auf den Genuß von Milch und 60% auf Kontakt zurückzuführen.

Von den Kühen, die mit Abortusbacillen infiziert sind, scheidet etwa die Hälfte diese Bakterien mit der *Milch* aus.

Unter diesen Verhältnissen und bei der starken Verbreitung des BANG-Abortus unter den Kühen (S. 395) ist es nicht verwunderlich, daß in der *Handelsmilch* sehr oft BANG-Bacillen festgestellt worden sind, wie es die vorhergehende kleine Tabelle 5 zeigt.

Tabelle 6. Haltbarkeitsdauer von BANGschen Bakterien in Milch und Molkereiprodukten.

1. Versuche von DRESCHER und HOPFENGÄRTNER¹.

Material	Aufbewahrungstemperatur	Abortusbakt. lebensfähig	Übertragung durch Genuß
<i>Rohmilch</i> nach 6 Tagen geronnen und stark sauer	8—10°	21 Tage	möglich
<i>Magermilch</i> (vor Infektion sterilisiert)	8—10°	28 Tage	möglich
<i>Sayamilch</i> (erst in 30—45 Tagen genußreif)	Gärraum	21 Tage nach Ansetzen	nicht möglich
<i>Sauermilch</i> mit Säurewecker nach 9 ^h stark sauer (38,6 H.-S.) ²	24 ^h 18—20° dann 4—5°	8 Tage	möglich
<i>Kefir</i>	24 ^h 18—20° dann 4—5°	19 Tage	} (da in Praxis aus sterilisierter Milch, so nicht möglich)
<i>Joghurt</i>	2 ^h 46° dann 4—5°	8 Tage	
<i>Süßrahm</i>	4—5°	37 Tage	
<i>Sauerrahm</i> (mit Säurewecker versehener Süßrahm)	4—5°	9 Tage	möglich
<i>Süßrahmbutter</i> (in 30 Minuten hergestellt)	a) 4—5° b) 15°	35 Tage 28 Tage	möglich möglich
<i>Süßrahmbutter</i> aus infizierter Milch		1½ Monat (in 25%)	möglich
<i>Sauerrahmbutter</i> (Süßrahm und Säurewecker 24 ^h bei 4—5°, sauer, infiziert, in 30 Minuten gebuttert)	a) 4—5° b) 15°	29 Tage 22 Tage	möglich möglich
<i>Süßrahmbuttermilch</i>	4—5°	30 Tage	möglich
<i>Sauerrahmbuttermilch</i>	4—5°	9 Tage	möglich
<i>Weichkäse</i> Delikateßkäse Reifung in 35 Tagen	18°	35 Tage	möglich
<i>Tilsiter Käse</i> Reifung in 92 Tagen		nach Ansetzen 35—91 Tage	nicht möglich
<i>Emmentaler Käse</i> Reifung in 3 Monaten		nach Ansetzen 49 Tage nach Ansetzen	nicht möglich

¹ DRESCHER und HOPFENGÄRTNER infizierten die Milch bzw. den Rahm künstlich mit Abortusbakterien (2 ccm einer Abschwemmung einer Schrägagarkultur in 10 ccm steriler Milch).

² H.-S. = Säuregrade nach HENKEL-SOXHLET.

2. Versuche von LERCHE.

Material	Aufbewahrungstemp ^{eratur}	Abortusbakt. lebensfähig	Übertragung
<i>Milch</i> (künstlich infiziert)	8°	8—10 Tage	möglich
<i>Sauermilch</i> (künstlich mit Abortusbacillen infiziert, natürliche Säuerung; Milch am 6. bzw. 3. Tag geronnen 37—38 bzw. 34 H.-S.)	8° 20°	8— 9 Tage 3— 4 Tage	möglich möglich
<i>Magermilch</i>		s. u. Milch und Sauermilch	möglich
<i>Schlagsahne</i>		4 Tage	möglich
<i>Sahne</i> 19—23 H.-S.		5 Tage	möglich
<i>Landbutter</i> (als solche mit Abortusbacillen infiziert)		50 Tage	möglich
<i>Molkereibutter</i> (als solche infiziert)		67 Tage	möglich
<i>Butter</i> (aus natürlich infizierter Milch)		40 Tage	möglich
<i>Buttermilch</i> (Sahne künstlich infiziert 28—44 H.-S.)		3 Tage	möglich
<i>Quark (Weißkäse)</i> (aus infizierter Milch, gelabt)		24 Tage	möglich
<i>Weiß- und Frühstückskäse</i> (aus infizierter gelabter Milch)		22 Tage	möglich

Wenn in Proben pasteurisierter Milch lebende Abortusbakterien z. B. in Breslau und Leipzig nachgewiesen wurden, so beweist dies bei den durch Erhitzen leicht und sicher abzutötenden BANG-Bakterien (S. 340) nur, daß die Pasteurisierung nicht mit der erforderlichen Sorgfalt durchgeführt ist, wie dies KLIMMER und FRITZSCHE durch weitere Untersuchungen für Leipzig festgestellt haben. Eine gewissenhafte Dauerpasteurisierung ($\frac{1}{2}$ Std. auf 63°) macht die Abortusbakterien sicher unschädlich (ZWICK und WEDEMANN, PRÖSCHOLDT, ZELLER, WEDEMANN, LANGE und GILDEMEISTER usw., S. 340).

Die Abortusbakterien gehen aus der infizierten Milch in den Rahm (Schlagsahne, Eiscreme), Butter und Käse über und bleiben darin kürzere oder längere Zeit infektionsfähig (Tabelle 6). Magermilch enthält eine geringere Anzahl Abortusbacillen als die als Ausgangsmaterial dienende Vollmilch. Beim Separieren gehen die BANG-Bakterien zu einem erheblichen Teil in den Rahm über.

Ferner haben CARPENTER und BOAK Untersuchungen über die Lebensfähigkeit von Abortusbakterien in aus künstlich infizierter Milch hergestellter und bei 8° aufbewahrter Butter ausgeführt und dabei festgestellt, daß die Abortusbakterien sogar nach 142 Tagen noch lebten. Dagegen sind nach VAN DER HOEDEN die Abortusbakterien in künstlich infizierter Sauerrahmbutter ($p_H = 4,5$) schon in 30 Stunden tot.

CARPENTER und BOAK untersuchten 17 *Butterproben* sowie 82 *Käseproben*¹ des Handels und fanden sie frei von Abortusbakterien. Dasselbe Ergebnis hatte auch VAN DER HOEDEN bei der Untersuchung von Butterproben des Handels.

¹ Von den 82 Käseproben waren 72 eingeführt, und zwar 30 aus Italien.

Dagegen fand LERCHE in 18 Butterproben aus verseuchten Gütern 5 = 28 % mit Abortusbacillen. Ferner fand er 1 von 4 Landbutterproben des Handels, die aus infizierten Beständen stammten, mit BANGSchen Bacillen infiziert. 3 Molkereibutterproben, hergestellt aus pasteurisiertem Rahm¹ aus verseuchten Beständen, waren frei von Abortusbacillen. Von 15 2—3 Tage alten Buttermilchproben des Handels aus verseuchten Beständen enthielten 2 = 13 % Abortusbacillen. Quark (Weißkäse) aus gesäuerter Milch (44° Henkel-Soxhlet) erwies sich auch dann als frei von BANG-Bakterien, wenn die Ausgangsmilch künstlich oder natürlich infiziert war. Dagegen enthielt Käse aus gelabter infizierter Milch Abortusbakterien.

Durch die Verarbeitung und Säuerung der Milch nimmt die Zahl der Abortusbacillen in den Proben ab. So fand LERCHE, daß die Sammelmilchproben aus 14 verseuchten Rinderbeständen zu 100 % BANG-Bakterien enthielten, während von den daraus hergestellten Sahneproben nur 64,3 %, von den Butterproben nur 35,7 %, von den Buttermilchproben 10 % und von den Käseproben (aus gesäuerter Milch) keine infiziert war.

Die Sauerrahmbutter ist bei 4—5° etwa 1½ Monat und bei 15° etwa 14 Tage unverändert haltbar und genußfähig. Bei der Süßrahmbutter ist die Haltbarkeit im allgemeinen geringer.

Die Abtötung der Abortusbakterien erfolgt bei der Sauermilch usw. nicht durch die Begleitbakterien selbst, sondern durch die von ihnen gebildete Milchsäure.

Aus obigen Untersuchungen geht hervor, daß die BANGSchen Bakterien in Milch, Sauermilch, Rahm, Sauerrahm, Butter, Buttermilch und Delikateßkäse während der Dauer der Genußtauglichkeit infektionstüchtig bleiben und daß somit durch den Genuß der genannten Milchprodukte die BANGSche Krankheit auf Menschen und Tiere übertragen werden kann. Die Milcherzeugnisse erfahren durch die Abortusbakterien keine sinnfällige Veränderung.

Die für die Milchhygiene bedeutungsvolle Ermittlung der Kühe, die BANGSche Abortusbakterien mit der Milch ausscheiden², stößt auf große Schwierigkeiten; denn keineswegs alle Kühe, sondern nur etwa die Hälfte (nach SCHUMANN 52%) der Kühe, die verkalbt haben, scheiden Abortusbacillen mit der Milch aus, wenn auch umgekehrt die Tiere, die BANG-Bakterien mit der Milch ausscheiden, fast stets irgend einmal verworfen haben. Der Abortus von Ausscheidern muß aber keineswegs in dieselbe Lactationsperiode fallen, in der die Ausscheidung von BANG-Bakterien mit der Milch erfolgt. Der Abortus tritt nämlich bei infizierten Tieren oft nur in einer Trächtigkeitsperiode (in etwa 40 % der Fälle) oder meist nur in 2 aufeinanderfolgenden Trächtigkeitsperioden (in etwa 60 % der Fälle) auf, dagegen kann die Ansiedlung der Abortusbakterien im Euter und deren Ausscheidung mit der Milch wesentlich länger dauern. Infolgedessen kann eine Kuh, die zuletzt und selbst wiederholt normal gekalbt hat, und in deren Eihäuten Abortusbakterien nicht festgestellt werden konnten, dennoch BANG-

¹ Nach KRISTENSEN wird die dänische Exportbutter wie auch manche deutsche Molkereibutter (LERCHE) aus pasteurisiertem Rahm und nach DRESCHER und HOPFENGÄRTNER die Delikateßweichkäse in Weihenstephan aus pasteurisierter Milch hergestellt. In Schlesien stellen 70 von 340 vorhandenen Molkereien die Butter aus pasteurisiertem Rahm her (LERCHE).

² Im folgenden vielfach kurz als Ausscheider bezeichnet.

Bakterien mit der Milch ausscheiden. So teilt unter anderem LERCHE sowie SCHUMANN mit, daß sich unter 23 Kühen, die normal kalbten, aber serologisch positiv reagierten, 14 = 61% Ausscheider befanden. Da ferner das Verwerfen nur ein Symptom der BANG-Infektion beim Rinde darstellt und auch bei frischen Infektionen keineswegs immer eintritt, so können sogar Kühe Abortusbacillen mit der Milch ausscheiden, die niemals verworfen haben. Somit kann auch die Milch aus Beständen, in denen Abortus nicht zur Beobachtung gekommen ist, BANG-Bakterien enthalten, wie dies durch die Untersuchungen von VAN DER HOEDEN, SCHUMANN, PRÖSCHOLDT usw. festgestellt worden ist. Die Infektion des Euters und damit die Ausscheidung der BANG-Bakterien mit der Milch kann zu jeder Zeit unabhängig von der Trächtigkeit und auch ohne Ansiedlung im Uterus gravidus erfolgen.

Die Ausscheidung von Abortusbakterien mit der Milch haben bekanntlich TH. SMITH und FABYAN, MELVIN, SCHROEDER und COTTON, sowie MOHLER und TRAUM 1911 zufällig bei der Untersuchung von Milch auf Tuberkelbacillen festgestellt. 1914 berichtete KLIMMER über seine mit WINKLER durchgeführten Untersuchungen und hob hervor, daß die Abortusbakterien lange Zeit nach erfolgtem Verkalben mit der Milch ausgeschieden werden können, ohne daß die Milch, das Euter und die benachbarten Lymphknoten krankhafte Veränderungen erkennen lassen. Später berichtete WINKLER, daß 41% der infizierten Kühe Abortusbakterien mit der Milch ausscheiden. MAKKAWEJSKY gibt mit seinen Mitarbeitern in dieser Richtung 15%, BOGENSCHNEIDER 15,5%, POPPE 21—83%, KLIMMER etwa 40%, SCHUMANN 52%, SCHROEDER und COTTON 60%, LERCHE 52—62%, MITCHELL und HUMPHRAYS bis zu 75%, PRÖSCHOLDT 78% und CARPENTER sogar 91% an. Die Ausscheidung der BANG-Bakterien mit der Milch beginnt nach WINKLER etwa 12 Tage nach dem Verkalben. Es sind aber auch frühere Termine, so von LERCHE „meist 6 bis 11 Tage“, von WALL (1930) „meist während der ersten Woche“ und von KARSTEN zuweilen schon 40 Stunden nach dem Abortus und nach LERCHE selten schon vor dem Abortus festgestellt worden.

Bei diesem mehr oder weniger bald nach dem Abort auftretenden Ausscheiden von Abortusbakterien mit der Milch ist die Euterinfektion wahrscheinlich auf den erkrankten Uterus zurückzuführen. Dagegen dürften spätere Euterinfektionen wohl durch eine Aufnahme der Abortusbakterien per os oder durch den Strichkanal (SCHROEDER und COTTON, COOLEIDGE) oder durch die Haut bedingt sein.

Die Abortusbakterien bei Kühen¹ können sich außer in dem trächtigen Uterus und dem Euter auch in den supramammären (PRILLWITZ, BANG 1932, KRÜGER), den inneren Leistenlymphknoten (pelvic glands) (SCHROEDER und COTTON) und in der Zwerchfellmuskulatur (Zwerchfellpfeilern) (KRÜGER) ansiedeln. Weitere Untersuchungen namentlich der Milz und des Knochenmarkes auf Abortusbakterien dürften angezeigt sein. Bisher sind sie negativ verlaufen (SCHROEDER und COTTON usw.) Die häufige Ansiedelung der Abortusbakterien im Euter hängt vielleicht mit der hier herrschenden günstigen Kohlensäurespannung zusammen. Wie VAN SLYKE und BAKER feststellten, ist

¹ Beim Kalb sind Abortusbakterien auch in den retropharyngealen, submaxilaren und mesenterialen Lymphknoten und beim Schwein in der Milz und verhältnismäßig selten im Euter nachgewiesen worden (HAUPT 1932).

die Kohlensäuretenion in der frisch ermolkenen normalen Milch ebenso hoch wie in dem für das Wachstum der Abortusbakterien optimalen Gasgemisch; sie beträgt in beiden Fällen 10% (S. 334).

Scheinbar nimmt die Zahl der *Bacillenausscheider* mit der Zeit zu, doch ist die Zahl der in dieser Richtung von uns angestellten Untersuchung noch zu klein, um hinlänglich begründete Schlußfolgerung ziehen zu können. In den ersten 14 Tagen nach dem Abortus waren von den Kühen, die verworfen hatten 20%,

in der 2. Hälfte des 1. Monats	25%	im 5. Monat	50%
im 2. Monat	33%	im 6. und 8. Monat	50%
im 3. Monat	20%	im 11. Monat	100%
im 4. Monat	33%		

Bacillenausscheider. Die Abortusbacillen können sich erwiesenermaßen bis zu 7 Jahren und vielleicht sogar noch länger im Euter halten und auch in dieser Zeit die Milch infizieren. Auffallend ist hierbei, daß das Euter weder klinisch noch grob sichtbar anatomisch verändert ist. Mikroskopisch sind von RUNNELS und HUDDLESON (1925), HALLMAN und Mitarbeiter (zit. nach CARPENTER und BOAK) kleine Entzündungsherde gefunden worden. Im unentwickelten Euter nicht geschlechtsreifer Rinder können sich die BANGschen Bakterien anscheinend nicht festsetzen, wohl aber schon in dem noch nicht laktierenden Euter geschlechtsreifer Jungrinder, selbst wenn diese noch nicht belegt sind (SCHROEDER und COTTON, LERCHE).

Das Abortusbakterium ist, wie schon erwähnt, auch für Schafe und Ziegen pathogen. Auch diese Tiere können die BANG-Bakterien mit der Milch ausscheiden (WINKLER, vgl. auch S. 358, 371). Nach BARRIER, CARNOT, MARCHOUX, VALLÉE und NETTER ist die Zahl und Virulenz der in der Milch von Schafen und Ziegen gegebenenfalls vorkommenden BANG-Bakterien größer als in der von Kühen. Dagegen gibt VERCELLANA an, daß die Abortusbacillen in den Ziegen nicht virulenter werden.

Die Dauer der Ausscheidung schwankt zwischen 2 Wochen (WALL) und 7 Jahren (SCHROEDER und COTTON). Die Menge der mit der Milch ausgeschiedenen BANG-Bakterien ist meist gering (etwa 100 in 1 ccm) und nur selten hoch (50 000 in 1 ccm). Im Mittel beträgt sie etwa 200 Keime in 1 ccm Milch. Die Ausscheidung kann lange Zeit konstant bleiben (O. BANG 1932). In manchen Fällen unterliegt sie aber Schwankungen und die BANG-Bakterien können vorübergehend ganz verschwinden, um nach kürzerer oder längerer Zeit erneut aufzutreten (LERCHE, CRUICKSHANK und BARBOUR, O. BANG [1931], eigene Beobachtungen). Die Ausscheidung kann durch alle oder auch nur durch einen Teil der Eutervierviertel erfolgen. Das Endgemelke pflegt reicher an BANG-Bakterien zu sein, als das Anfangs- und Mittelgemelke.

Nach MITCHELL und HUMPHREYS war die Milch von 12 *Bacillenausscheidern* bei 2 Kühen aus allen 4 Vierteln, bei 5 Kühen aus 3 Vierteln, bei 3 Kühen aus 2 Vierteln, bei 2 Kühen aus 1 Viertel mit BANG-Bacillen infiziert. BANG (1932) fand, daß von 16 Kühen mit abortusinfizierten Eutern die rechten Hinterviertel zu 87,5%, die linken Hinterviertel zu 73%, die linken Vorderviertel zu 62,5 und die rechten Vorderviertel zu 25% Abortusbakterien ausschieden.

Alle Versuche, die Ausscheidung der Abortusbakterien mit der Milch durch Impfungen mit lebenden Bakterien, Vaccin und Bakterienextrakt, sowie Chemikalien (Carbolsäure usw.) zu beheben, sind bisher negativ verlaufen.

Die BANG-Bakterien können außer vom Euter auch mit dem sog. Milchschmutz (Kot [S. 338], Uterussekret usw.) in die Milch gelangen. Die *Lochien* enthalten wie das *Fruchtwasser* beim Abortus ungeheure Mengen BANG-Bakterien und können bei unsauberem Melken die Milch fast einen Monat lang erheblich infizieren. Auch der Rindharn kann nach den Untersuchungen von FITCH, BISHOP und BOYD Abortusbacillen enthalten.

Durch die Ansiedlung der Abortusbacillen im Euter erleidet die *Milchsekretion*, abgesehen von der Verminderung der Menge nach erfolgtem Abortus, keine wesentliche Störung. Die allgemeinen Eigenschaften der *Milch* weichen auch bei höherem Gehalt an BANG-Bakterien (30000 in 1 ccm) von der Norm nicht ab. Nach O. BANG (1932) kann bei ausschließlicher Abortusbakterieninfektion des Euters der Milchzucker von etwa 4,7% bis auf 3,06% und das Fett von etwa 3,5% bis auf 1,0% zurückgehen, während der Gehalt an Katalase (bezogen auf 15 ccm Milch) von etwa 2 ccm bis auf 10 ccm Sauerstoff, die Trommsdorffwerte von etwa 0,1 bis auf 5 ‰, der Cl-Gehalt von etwa 0,12 bis auf 0,21%, die Chlorzuckerzahl von etwa 2,5 bis auf 7 und der Zellgehalt in 1 ccm Milch von etwa 0,5 bis auf 1,8 Millionen ansteigen.

Die Abortusbakterien vermehren sich in unerhitzter, aseptisch ermolkenener, natürlich infizierter Milch nicht. Ihre Zahl nimmt in der 1. Woche unerheblich, stärker in der 2. Woche ab, wie das O. BANG auf dem 2. internationalen Kongreß über vergleichende Pathologie 1931 mitteilte. In auf 66° erwärmter und wieder abgekühlter Milch zeigen die eingeführten Abortusbakterien ein kräftiges Wachstum.

Einen kleinen Anhaltspunkt über die Zahl der vorhandenen Ausscheider von Abortusbakterien mit der Milch gewähren die Angaben SCHUMANNs. Unter der großen Anzahl von Gesamtmischproben, die innerhalb des freiwilligen Tuberkulose-tilgungsverfahrens in Breslau angeliefert wurden, befanden sich 22% die BANG-Bakterien enthielten. Eine analoge Mitteilung über Pommern liegt von PRÖSCHOLDT (1929) vor. Von 1200 bis 2100 jährlich im Verlauf des Tuberkulose-tilgungsverfahrens eingeschickten Gesamtmilchproben enthielten 28—37% Abortusbakterien.

Wie bereits erwähnt, scheiden nur etwa die Hälfte der Kühe, die verkalbt haben, BANG-Bacillen mit der Milch aus. Die Bacillenausscheider zeigen in der Regel *positive Serum- und Molkenagglutinationswerte*. So fand HASLEY bei der Untersuchung des Strichgemelkes von 465 Kühen nur dann Abortusbakterien in der Milch, wenn die Tiere einen positiven Milch- und Bluttitel hatten. Den gleichen Befund erheben auch BUCK und CREECH, CARPENTER und PARSHALL, SMITH, ORCUTT und LITTLE, GILMAN, WINKLER usw. Dennoch gibt es, wie es die Feststellungen von VAN DER HOEDEN, FITCH und LUBBEHUSEN, KING und CALDWELL, HART und TRAUM, KLIMMER, CLARK (1931), SCHUMANN und LERCHE zeigen, nicht wenige Ausnahmen von der Regel, daß die Ausscheider positive Serum- oder Molkenagglutinationstiter zeigen. Bei unseren Untersuchungen an 187 Kühen, von denen 83 = 47% positive Blut- und 64 = 36% positive Milchagglutinationswerte¹ gaben, schieden 47 = 25% oder von den Blutpositiven 42 = 51% und von den Milchpositiven 42 = 56% Abortusbakterien in der

¹ Von den Kühen, die positive Milchtiter zeigten, hatten 96% auch positive Blutagglutination, jedoch von denen, die positiven Serumwerte hatten, wiesen nur 84% positive Milchagglutination auf.

Tabelle 7.

Agglutinationstiter	A. Abmelkstall			B. Zuchtbestand		
	Aus-scheider	Nichtaus-scheider	Insgesamt	Aus-scheider	Nichtaus-scheider	Insgesamt
	%	%	%	%	%	%
Unter 1 : 100	1 = 4	4 = 23,5	37 ¹ = 46,8		8 = 50	54 ³ = 73,0
1 : 100	1 = 4	2 = 11,8	8 ² = 10,1		4 = 25	4 = 5,4
1 : 200	8 = 32	2 = 11,8	10 = 12,7	2 = 16,7	4 = 25	6 = 8,1
1 : 500	1 = 4	5 = 29,4	6 = 7,6	3 = 25		3 = 4,1
1 : 1000	2 = 8	1 = 5,9	3 = 3,8	1 = 8,3		1 = 1,4
1 : 1500	1 = 4		1 = 1,2			
1 : 2000		2 = 11,8	2 = 2,5	2 = 16,7		2 = 2,7
1 : 3000	3 = 12	1 = 5,9	4 = 5,0			
1 : 4000	8 = 32		8 = 10,1	4 = 33,3		4 = 5,4
Insgesamt	25	17	79	12	16	74

Milch aus. Ein Bacillenausscheider war blutpositiv, aber milchnegativ und ein Bacillenausscheider (= 2% der Ausscheider) sowohl blut- als auch milchnegativ. Diese beiden Bacillenausscheider standen in einem Abmelkstall mit 80 Kühen. Unter anderem (s. oben) teilt auch LERCHE 3 Kühe mit, die trotz fehlender serologischer Reaktion Ausscheider waren.

Tabelle 8.

Agglutinationstiter	44 Aus-scheider	46 Nicht-ausscheider
	%	%
Unter 1 : 100	1 = 2,3	12 = 25,2
1 : 100	1 = 2,3	6 = 13,0
1 : 200	10 = 22,7	7 = 15,2
1 : 500	4 = 9,0	7 = 15,2
1 : 1000	3 = 7,0	6 = 13,0
1 : 1500	1 = 2,3	
1 : 2000	6 = 12,7	7 = 15,2
1 : 3000	3 = 7,0	1 = 2,2
1 : 4000	12 = 27,2	
1 : 5000	3 = 7,0	

Von praktischen Gesichtspunkten der Milchhygiene ergibt sich hieraus die äußerst wichtige Frage, *welche Beziehungen bestehen zwischen Serumtitern und der Ausscheidung von Abortusbakterien mit der Milch und wie weit können aus dem serologischen Verhalten der Kühe Rückschlüsse auf die Ausscheidung der BANG-Bakterien mit ihrer Milch mit größerer oder geringerer Sicherheit gezogen werden.*

Um einen Einblick in diese Verhältnisse zu gewinnen, seien als Beispiele die Blutserumtitern⁴ der Kühe je eines

¹ Darunter 32 Kühe, deren Milch aus wirtschaftlichen Gründen auf das Vorkommen von Abortusbacillen nicht untersucht werden konnte.

² Darunter 5 Kühe, deren Milch auf Abortusbakterien nicht untersucht, bzw. deren entsprechende Impfmeerschweinchen vorzeitig verendeten.

³ Darunter 46 Kühe, deren Milch auf Abortusbakterien aus wirtschaftlichen Gründen nicht untersucht werden konnte.

⁴ Das zu den Agglutinationsproben verwendete Antigen war eine filtrierte Aufschwemmung von mehreren Stämmen gut agglutinabler Abortusbakterien in einer 0,5% Phenol enthaltenden 1%igen Kochsalzlösung in einer Dichte, daß durch eine 4 cm hohe Schicht gewöhnliche Druckschrift bei guter Beleuchtung gerade noch gelesen werden konnte. Die mit fallenden Serumengen versetzten und gut durchgemischten Proben wurden 18 Stunden bei 37° und hierauf 24 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Die Ablesung erfolgte mit unbewaffnetem Auge. Nur vollständige Agglutination wurde berücksichtigt.

von uns untersuchten Abmelke- und eines Zuchtbestandes angeführt unter besonderer Berücksichtigung der Kühe, in deren Milch Abortusbakterien sowohl festgestellt (Ausscheider) als auch nicht festgestellt (Nichtausscheider) wurden (Tabelle 7).

In den beiden Versuchsställen (Abmelke- und Zuchtbestand), sowie unter Hinzurechnung noch einiger weiterer Untersuchungen ist die Milch von 90 Kühen mit bekannten Bluttitern auf das Vorkommen von Abortusbakterien untersucht worden. Die Ausscheider bzw. Nichtausscheider verteilten sich, wie es Tabelle 8 zeigt, auf die einzelnen Bluttitel in folgender Weise.

a) Die Beziehungen zwischen Serumtiter und der Ausscheidung von Abortusbakterien mit der Milch.

Nach der Tabelle 7 besteht in dem Zuchtbestand, wo gegen Abortus *nicht geimpft* wurde, eine große Gesetzmäßigkeit zwischen Bluttitel und Ausscheidertum. 75 % der Nichtausscheider hatten Titer von höchstens 1 : 100 und 83 % der Ausscheider von mindestens 1 : 500. Nur der Titer von 1 : 200 kam sowohl bei Nichtausscheidern (25 %) und Ausscheidern (17 %) vor. Sollte diese bisher mit einem kleinen Beobachtungsmaterial gefundene Gesetzmäßigkeit durch wesentlich umfangreichere Untersuchungen bestätigt werden und auch weiterhin erhärtet werden, daß die Abortusimpfungen, die im Abmelk Stall durchgeführt wurden, diese Gesetzmäßigkeit schwer stören, d. h. die Titer der Nichtausscheider bis 1 : 3000 hochzutreiben und die Titer der Ausscheider bis unter 1 : 100 herabsetzen, so wäre sehr zu überlegen, ob die Abortusimpfungen in Beständen, die Milch zum Rohgenuß (Vorzugsmilch, Markenmilch) erzeugen, nicht gänzlich zu verbieten sind. Selbstverständlich sind Impfungen mit lebenden Bakterien in diesen Beständen unter allen Umständen zu unterlassen.

Für die Zulassung von Milch zum Rohgenuß (Vorzugs- und Markenmilch) ist die Ermittlung und der Ausschluß der *Bacillenausscheider* von der Erzeugung von roher Trinkmilch erforderlich, wenn man nicht den ganzen Bestand, in dem eine mehr oder weniger beschränkte Abortusinfektion nachgewiesen ist, von der Erzeugung von Vorzugs- und Markenmilch ausschließt. Der einwandfreie Nachweis von Abortusbakterien in der Milch stützt sich im allgemeinen auf Meer-schweinchen- und Kulturversuche; er ist also ziemlich zeitraubend und kostspielig. Unter diesen Umständen ist es wertvoll, die Untersuchungen tunlichst zu vereinfachen und wenn möglich den Tier- und Züchtungsversuch entbehrlich zu machen.

Wie aus Tabelle 7¹ hervorgeht, haben die *Ausscheider* zu 97,7% einen Serumtiter von mindestens 1 : 100 und zu 95,4% von mindestens 1 : 200. Man begeht also einen nur

¹ Ich bin mir wohl bewußt, daß das in Tabelle 7 zusammengestellte Material von im Tier- und Kulturversuch geprüften Milchproben von 90 Rindern nur klein ist. Die wirtschaftlichen Verhältnisse erlaubten umfangreichere Untersuchungen nicht. Wenn ich dennoch das Material verarbeite und Schlüsse daraus ziehe, so geschieht dies in der Absicht, weitere Untersuchungen in dieser Richtung und eine Nachprüfung meiner Schlußfolgerungen anzuregen.

Während der Drucklegung ist eine Arbeit von PRÖSCHOLDT über gleiches Thema erschienen. Er fand Ausscheidertum bei 3% der blutnegativen, bei 18% der 1 : 100 serologisch positiven, bei 37% der 1 : 200, bei 62,5% der 1 : 400, bei 72% der 1 : 800, bei 70% der 1 : 1000, bei 74,5% der 1 : 2000, bei 92,3% der 1 : 4000 und bei 90% der serologisch 1 : 8000 und darüber positiv reagierenden Kühe.

kleinen Fehler (2,3%), wenn man die Kühe mit einem Seruntiter von höchstens 1:100 als Nichtausscheider betrachtet. Unter Ausschluß aller übrigen Bacillenausscheider dürfte wohl auch die Milch der etwa in diesen Beständen verbleibenden Ausscheider mit der Milch der Nichtausscheider zur Unschädlichkeit verdünnt werden. Auf der anderen Seite bedeutet die Beschränkung der weiteren Untersuchung auf die Kühe mit einem Titer von mindestens 1:100 bzw. 1:200 eine erhebliche Arbeitsherabsetzung.

Ferner sind die Kühe mit einem Titer von mindestens 1:4000 zu 100% und die von mindestens 1:3000 zu 94,7% Ausscheider. Würde man die Milch dieser Tiere mit derart hohen Titern gleichfalls von der weiteren Untersuchung auf Ausscheidertum ausschließen, so verminderte sich die Arbeit weiter beträchtlich, und es würden andererseits noch nicht 1% der Nichtausscheider irrtümlich den Ausscheidern zugerechnet werden.

Die prozentische Verteilung der *Nichtausscheider* auf die verschiedenen Agglutinationstiter der in Tabelle 7 zusammengestellten Beispiele hat keine allgemeine Gültigkeit, da von den 91 Kühen, die einen Seruntiter unter 1:100 aufwiesen, aus wirtschaftlichen Gründen nur 13 auf BANG-Bacillenausscheidung mit der Milch geprüft werden konnten. Von diesen 13 Kühen schied nur 1 Abortusbakterien aus.

Man geht wohl kaum fehl, die übrigen 78 Kühe mit Titer unter 1:100 mindestens zu $\frac{12}{13}$ als Nichtausscheider anzusprechen, vermutlich war unter ihnen keine einzige Bacillenausscheiderin. Von den 5 auf Ausscheidertum nicht untersuchten Kühen des Abmelkstalles mit einem Titer 1:100 dürften wohl höchstens 3 Ausscheiderinnen gewesen sein. Geht man von diesem Gesichtspunkt aus, dann würden sich die Prozentzahlen der Nichtausscheider in beiden Beständen auf die Seruntiter, wie folgt, verteilen.

Von 107 *Nichtausscheidern* reagierten unter

1:100	84 Stück = 79%	1:1000	1 Stück = 1%
1:100	8 „ = 7%	1:2000	2 „ = 2%
1:200	6 „ = 6%	1:3000	1 „ = 1%
1:500	5 „ = 5%		

Verteilt man nach obigen Gesichtspunkten die Ausscheider und die Nichtausscheider auf die einzelnen Titer, so ergibt sich:

91 Kühe mit Titer unt. 1:100, dav. Ausscheider	7 = 8 %	Nichtausscheider	84 = 92 %
12 „ „ „ 1:100, „ „	4 = 33 %	„	8 = 67 %
16 „ „ „ 1:200, „ „	10 = 62,5 %	„	6 = 37,5 %
9 „ „ „ 1:500, „ „	4 = 44,5 %	„	5 = 55,5 %
4 „ „ „ 1:1000, „ „	3 = 75 %	„	1 = 25 %
1 Kuh „ „ „ 1:1500, „ „	1 = 100 %	„	0 = 0 %
4 Kühe „ „ „ 1:2000, „ „	2 = 50 %	„	2 = 50 %
4 „ „ „ „ 1:3000, „ „	3 = 75 %	„	1 = 25 %
12 „ „ „ „ 1:4000, „ „	12 = 100 %	„	0 = 0 %
62 „ „ „ „ 1:100 und darüber	39 = 63 %	„	23 = 37 %
50 „ „ „ „ 1:200 „ „	35 = 70 %	„	15 = 30 %

GWATKIN untersuchte die Milch von 31 Kühen, die zur rechten Zeit abkalbten und einen Bluttitertiter von 1:50 bis 1:1000 aufwiesen, auf das Vorkommen von Abortusbakterien und erhob hierbei folgende Befunde:

Die Milch war bei:

2 Kühen mit Bluttitertiter	1:50	frei von Abortusbakterien	= 0% Ab.-haltig
10 „ „ „	1:100	bei 7 frei und bei 3	Ab.-haltig = 30%
3 „ „ „	1:250	„ „ „	3 „ = 100%
4 „ „ „	1:500	„ 1 „ „ „	3 „ = 75%
12 „ „ „	1:1000	„ 6 „ „ „	6 „ = 50%

COTTON und BUCK (1932) fanden unter den Kühen mit einem Bluttitertiter von 1:100 und darunter nur wenige, die Abortusbakterien mit der Milch ausscheiden. Es waren vor allem nur neuinfizierte Kühe oder solche, welche einen ansteigenden Titer aufwiesen. Unter den Kühen mit einem Titer 1:200 befanden sich bereits 50% Ausscheider, und von den Kühen mit einem Titer 1:1000 schieden fast alle Abortusbakterien mit der Milch aus.

TULLBERG konnte bei Kühen mit einem Bluttitertiter von 1:10—30 nur ausnahmsweise, bei einem Titer 1:70 in 19% und bei einem Titer von 1:100 und darüber bei über 50% Abortusbakterien in der Milch durch Meerschweinchenversuch nachweisen. Bei steigendem Titer werden öfter Abortusbakterien in der Milch gefunden als bei sinkendem.

Aus wirtschaftlichen Gründen konnte die Milch der Nichtausscheider (wie auch die der Ausscheider) zumeist nur einmal auf das Vorkommen von Abortusbakterien untersucht werden. Wie schon erwähnt, kann aber die Ausscheidung Schwankungen unterliegen und vorübergehend ganz aufhören. Es ist sehr wohl möglich, dass ein Teil der Nichtausscheider mit positivem und namentlich hohem Titer gerade zu einer Zeit untersucht wurden, in der diese Kühe vorübergehend keine Abortusbakterien mit der Milch ausschieden und somit eigentlich irrtümlich zu den Nichtausscheidern gestellt wurden. Daß solche Schwankungen im Ausscheidertum vorkommen, dafür liefern auch unsere Untersuchungen neue Beweise. Von 9 Kühe mit positivem und zum Teil hohem Titer, die bei der ersten Untersuchung Abortusbakterien in der Milch nicht erkennen liessen, wiesen solche bei der zweiten Untersuchung 3 = 33% auf.

Von den bei der 1. Untersuchung als „Nichtausscheider“ festgestellten Kühen reagierten

3 Stück	1: 200,	bei der 2. Untersuchung	war 1 Kuh	= 33%	ein Ausscheider
1 „	1: 500,	„ „	„ „	= 0%	„ „
2 „	1: 2000,	„ „	„ „	= 0%	„ „
1 „	1: 3000,	„ „	„ „	= 0%	„ „
2 „	1: 4000,	„ „	waren 2 Kühe	= 100%	„ „
9 „	„ „	„ „	„ 3 „	= 33%	„ „

Bei der Feststellung des „Nichtausscheidertums“ ist noch auf eine weitere Fehlerquelle hinzuweisen. Der Nachweis von Abortusbakterien stützt sich neben dem im negativen Ergebnis noch wenig zuverlässigen Züchtungsversuch der Abortusbakterien aus der Milch vornehmlich auf den Impfversuch am Meerschweinchen, auf den später noch einzugehen ist. Die Meerschweinchen sind aber für Abortusbakterien verschieden empfänglich. Nach THOMSEN und VAN DER HOEDEN erkrankten nach subcutaner Infektion nur 67% und nach DRESCHER und HOPFENGÄRTNER nach intraperitonealer Impfung immerhin nur 70%. Dagegen beobachtete KLIMMER mit seinen Mitarbeitern WINKLER, HOFFMANN und FALKE, daß von 21 Infektionsversuchen, die an jeweils 2 Meerschweinchen mit derselben Dosis Abortusbakterien am gleichen Tage und in derselben Weise durchgeführt wurden, 18 = 86% eine BANG-Infektion beider Meerschweinchen, dagegen 3 = 14% die Erkrankung nur je eines Meerschweinchens zur Folge hatte.

Tabelle 9.

Antektrol		Ektrosan		Abortin SCHREIBER	
Vor Impfung	Nach Impfung	Vor Impfung	Nach Impfung	Vor Impfung	Nach Impfung
5 × unter 1:50	unter 1: 50			10 × unter 1:50	unter 1: 50
1 × „ 1:50	1: 50			2 × „ 1:50	1: 50
1 × „ 1:50	1: 66				
3 × „ 1:50	1: 100	1 × unter 1:50	1:100	1 × „ 1:50	1:100
1 × „ 1:50	1: 200	1 × „ 1:50	1:200		
		2 × „ 1:50	1:300		
2 × „ 1:50	1: 400	2 × „ 1:50	1:400		
1 × „ 1:50	1: 666	1 × „ 1:50	1:666		
1 × „ 1:50	1:1000				
1 × „ 1:50	1:3000				
		2 × 1:100	unter 1: 50	2 × 1: 50	unter 1: 50
1 × 1:100	1: 100	1 × 1:100	1:100	1 × 1:100	1: 50
1 × 1:100	1: 400				
1 × 1:200	unter 1: 50				
				1 × 1:200	1:200
1 × 1:400	1:2000				
1 × 1:600	1: 100				
		1 × 1:600	1:666		

Endlich bedarf an dieser Stelle eine vorausgegangene *Impfung gegen den Abortus* der Erwähnung. Daß diese einen Einfluß auf den *Serumagglutinationstiter* sowohl infizierter als auch nicht infizierter Rinder ausübt, ist selbstverständlich. Auf meine Veranlassung haben F. MÜLLER und KRZYWANEK hierüber sowie über den Amboceptorgehalt eingehende Untersuchung angestellt. Als Impfstoffe verwendete MÜLLER lebende Abortusbakterien (Ektrosan 5 ccm), abgetötete Abortusbakterien (Antektrol 10 ccm) und Abortusbacillenextrakt (Abortin SCHREIBER 5 und 10 ccm), die er nach Vorschrift zweimal verimpfte. Die Serumagglutination, die hier nur allein berücksichtigt werden soll, wurde 14 Tage nach der 2. Impfung vorgenommen. Der Titer wurde in folgender Weise verändert (siehe Tab. 9).

Durch die Impfung mit dem sicher am wenigstens immunisierenden Abortin SCHREIBER wird der vor der Impfung vorhanden gewesene Titer fast nicht verändert, dagegen führt die Impfung mit den reichliche Immunstoffe erzeugenden Vollbakterienimpfstoffen (Antektrol und Ektrosan) zu einer sehr beachtlichen Erhöhung der Agglutinine. Die Titer der vor der Impfung negativ reagierenden Tiere weisen, sofern sie mit Antektrol oder Ektrosan geimpft wurden, noch 2 Monate nach der Impfung meist hohe Werte auf (Tabelle 10), dagegen sind die Serumwerte der Abortintiere auch hier in der Regel sehr gering.

Tabelle 10.

Antektrol		Ektrosan		Abortin	
Vor Impfung	2 Monate nach Impfung	Vor Impfung	2 Monate nach Impfung	Vor Impfung	2 Monate nach Impfung
3 × unter 1:50	negativ			10 × unter 1:50	negativ
2 × „ 1:50	1: 100			3 × „ 1:50	1: 100
3 × „ 1:50	1: 200	4 × unter 1:50	1: 200		
4 × „ 1:50	1: 400	2 × „ 1:50	1: 400		
1 × „ 1:50	1: 666	1 × „ 1:50	1: 666	1 × „ 1:50	1: 666
1 × „ 1:50	1:1000			1 × „ 1:50	1:1000
1 × „ 1:50	1:2000				
1 × „ 1:50	1:3000				
		1 × 1:100	1: 100		
1 × 1:100	1: 400				
		1 × 1:100	1: 666		
1 × 1:100	1:1250				
1 × 1:400	1:2000				
1 × 1:600	1: 100				
		1 × 1:600	1:1000		

5 und 8 Monate nach der Impfung sind die Titer bei den vorher negativen Impfungen fast ausnahmslos wieder unter den positiven Grenzwert gesunken. Dieses ist auch bei den meisten vor der Impfung positiv reagierenden Kühen der Fall, aber bei der knappen Hälfte liegt der Titer noch längere Zeit über 1:100.

Von unseren beiden Versuchsställen war der eine ein gering verseuchter Zuchtstall, in dem gegen das Verkalben nicht geimpft wurde. Die Ausscheider zeigten einen Titer von mindestens 1:200 und die Nichtausscheider von höchstens 1:200 (Tabelle 7). Anders im stark verseuchten Abmelkstall mit häufigem Wechsel der Kühe und teilweisem Impfen gegen den Abortus mit Vollbakterien (Antektrol). Hier agglutinierte das Serum der Nichtausscheider bis 1:3000. Die vielfach hohen Titer der Nichtausscheider sind zum Teil zweifellos durch die Impfung verursacht.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung über die *Beziehungen zwischen Ausscheidertum und Blutserumtiter* hat also ergeben:

Die Bacillenausscheider zeigen etwa zu 98% einen Blutserumtiter von mindestens 1: 100 und zu etwa 95% einen von mindestens 1: 200. Die Kühe mit einem Bluttitert

von mindestens 1:4000 sind zu 100% und die von mindestens 1:3000 zu etwa 95% Ausscheider.

Die nicht mit Abortusimpfstoffen behandelten Nichtausscheider eines durch eigene Zucht sich ergänzenden Bestandes wiesen meistens Titer unter 1:100, also negative Reaktion auf. Die höchsten Titer waren hier 1;200. Dagegen wurden in einem Abmelkstatt bei den teilweise geimpften Ausscheidern Titer bis 1:3000 festgestellt. Die Beeinflussung des Serumtiters durch vorausgeschickte Impfung ist unter anderem von BERENZ, BEVAN, EHRLICH, EICKMANN und SÖNTGEN, EBER, HAUPT, BRAUNECK, FARGEL, HEYDT usw. festgestellt worden.

Die Milch der Tiere mit einem Blutiter 1:100 bzw. 1:200 bis 1:4000 bzw. 1:3000 ist weiterhin durch Bestimmung des Milchtiters, Züchtungs- und Tierversuch auf ihren Gehalt an Abortusbakterien zu untersuchen.

b) Die Beziehungen zwischen Milchtiter und der Ausscheidung von Abortusbakterien mit der Milch.

Die Milch ist beim infektiösen Abortus der Kühe wiederholt auf das Vorkommen von *Agglutininen* und *Amboceptoren* untersucht worden.

McFADYEAN und STOCKMAN sowie WALL verwendeten hierzu die Milch im zwar verdünnten, aber sonst unveränderten Zustand und kamen infolge der unerwünschten „optischen Eigenschaften der Milch, wie Emulsion (Undurchsichtigkeit)“ zu unbefriedigenden Ergebnissen. Erst als man dazu überging, aus der Milch die *Molke* zu gewinnen und diese Flüssigkeit zur Agglutinations- und Komplementbindung zu benutzen [REINHARDT und GAUSS, ROBINSON, WINKLER, SEDDON, POMPER, ZELLER, COOLEGE, SMITH, ORCUTT und LITTLE, FITCH und LUBBEHUSEN, KLIMMER (7) usw.], wurden bessere Ergebnisse erzielt. Die Molke oder das Milchserum, wie man sie auch vielfach nennt, gewann man teils durch Labung, teils durch natürliche Säuerung der Milch oder durch Zusatz von Essigsäure (Seddon). Wie unsere vergleichenden Untersuchungen zeigen, ist die mit Essigsäure hergestellte Molke (KLIMMER, Milchkunde) der mit Labferment gewonnenen Molke (s. unten) im Agglutinationsversuch gleichwertig. Dagegen ist die säurehaltige Molke wegen ihrer antikomplementären Wirkung vor ihrer Verwendung im Komplementbindungsversuch zu neutralisieren. Im allgemeinen bevorzugt man bei der Gewinnung der Molke die Labung¹. Vielfach wird die Milch vor der Labung mit 0,5% Phenol konserviert, was sich als zweckmäßig erwies. Die Milch zur Abscheidung des Fettes vorher zu zentrifugieren, kann die Gewinnung klarer Molke erleichtern. Kolostralmilch ist für diese Untersuchungen sehr ungeeignet. Sie ist in den ersten 5—10 Tagen nach dem Abkalben durch Lab schwer oder gar nicht zur Gerinnung und zum Ausschleiden der Molke zu bringen. Das Colostrum ist ferner infolge seines hohen Gehaltes an Globulin (15% wie im Blut gegen 0,1% in Milch), dem „Träger“ der Agglutinine, der Milch im Titer nicht gleichzusetzen. Das Colostrum geht in etwa 3—5 Tagen post partum in die Milch über.

Bei unseren neuerlich durchgeführten Arbeiten haben wir zur Gewinnung der Molke etwa 20 ccm Strichmelke in Zentrifugengläser gegeben, Lab- und Calciumchlorid beigemischt und im Wasserbad auf 40° erwärmt. Nach erfolgter Gerinnung (1/2—1 Stunde) und Loslösen des Gerinnsel von der Glaswandung wurde kurz zentrifugiert, die ausgeschiedene Molke abgehoben und im Agglutinationsversuch² austitriert.

¹ Zum Laben benutzten wir 1 Tropfen Labessenz SCHERING und 3 Tropfen gesättigte Calciumchloridlösung auf etwa 20 ccm Milch. REINHARDT und GAUSS, MARCIS (1925), HETZ, POMPER, WINKLER usw. nahmen Labpulver; ROBINSON Labessenz; ZELLER, GILMAN usw. etwa 3 Tropfen einer etwa 10%igen Labaufschwemmung in destilliertem Wasser.

² Die Bestimmung des Molkenagglutinationstiters haben wir wie die Agglutinationsproben mit Blutserum durchgeführt (KLIMMER). Zur Untersuchung sind Strichmelke und nicht Gesamtmilchproben aus allen Vierteln zu verwenden.

Die Molkenagglutination hat für die klinische Diagnostik der Abortuskrankheit und -infektion einen nur geringen Wert. Sie wird hierzu an Genauigkeit durch die Blutserumagglutination übertroffen, die mit Recht die klinische Diagnostik beherrscht.

Wie verhält sich der Molketiter¹ zum Blutserumtiter? Von 73 Kühen (davon wurden einige wiederholt untersucht und dann doppelt registriert) mit einem Bluttitert von mindestens 1:100 wiesen 20 Tiere (= 28%) keine Milchagglutination, 9 (= 12%) einen Molketiter von 1:25 bis 1:50 und 44 (= 60%) einen solchen von mindestens 1:100 auf. Nach den Mitteilungen von NORTON und PLESS zeigten von 136 Kühen mit einem Bluttitert von mindestens 1:100 55% keine Molkeagglutination, 7% einen Milchtiter von nur 1:25 bis 1:50 und 37,7% einen Titer von 1:100 und darüber. Bei den Untersuchungen von GRAHAM und THORP reagierten von den blutpositiven Kühen 67% bei der Molkeagglutination.

Der Immunkörpergehalt scheint im Anfangs-, Mittel- und Endgemelke desselben Viertels gleich zu sein, unterliegt aber in der Milch verschiedener Euterviertel derselben Kuh meist erheblichen Schwankungen, wie es nachfolgende, willkürlich herausgegriffene Beispiele zeigen. Die einzelnen Viertel sind mit v = vorn, h = hinten, r = rechts und l = links bezeichnet: Bei der Titerangabe ist nur der Divisor angegeben und der Dividend (1:) weggelassen worden:

	Blut-titer	Milchtiter			
		v r	v l	h r	h l
1.	200	0	50	0	0
2.	200	800	400	100	100
3.	50	0	50	25	25
4.	4000	400	400	400	800
5.	200	400	0	800	400
6.	500	100	200	25	200

Meist sind die Milchtiter kleiner als die Blut-titer (1, 4, 6), mitunter kann der Milchtiter einzelner Viertel den Blutserumtiter erreichen (3) und zuweilen selbst übertreffen (2,5). Letztere Fälle beweisen, daß die Antikörper auch im infizierten Euter gebildet werden können [vgl. auch GILMAN, PRÖSCHOLDT (1932) und TWEED].

Die Molkenagglutination ist für die Milchhygiene, und zwar in den Fällen, in denen die Blutagglutination hinlänglichen Aufschluß über etwaiges Ausscheidertum nicht gibt, von gewisser Bedeutung, wie es nachfolgende Tabellen 11 und 12 zeigen. Bei von einander abweichenden Werten in den einzelnen Eutervierteln ist der jeweils höchste Wert zugrunde gelegt worden.

Aus den Tabellen 10 und 11 geht hervor, daß die 12 Ausscheider des Zuchtbestandes einen Molketiter von mindestens 1:100 und die 16 Nichtausscheider von höchstens 1:50 aufwiesen. Diese Gesetzmäßigkeit ist sehr bemerkenswert und findet wohl in dem Umstand ihre wesentliche Begründung, daß Abortusimpfungen in diesem Bestande nicht durchgeführt wurden. Dagegen greifen die Molketiter der 38 Ausscheider und 39 Nichtausscheider der Abmelkwirtschaft und „verschiedener Bestände“, in denen Abortusimpfungen vorgenommen worden sind, sehr erheblich übereinander. Die Molketiter der Ausscheider lagen zu 5% (4%)² unter 1:25, zu 13% (10%) bei 1:25 und darunter, und zu 29% (22%) bei 1:50 und darunter. Umgekehrt wiesen die 39 Nichtausscheider der geimpften Bestände zu 5% (4%)² einen Molketiter von 1:400, zu 15% (11%) einen Molketiter von 1:200 und darüber und zu 33% (24%) einen Molketiter von 1:100 und darüber auf. Sollten weitere Untersuchungen

¹ Als positiven Grenzwert der Molkeagglutination nahmen wir früher 1:10 bzw. 1:20 (WINKLER), später 1:25 an. REINHARDT und GAUSS geben 1:20, KARSTEN und PRÖSCHOLDT 1:10, LERCHE und LORENZEN 1:5 und ZELLER 1:40 an. Als positiven Grenzwert bei der Komplementbindung gilt nach POMPER 0,5 ccm, nach KARSTEN 0,3, nach REINHARDT und GAUSS 0,2 ccm. Die Werte beziehen sich auf den Nachweis einer BANG-Infektion des Tieres und nicht auf den Nachweis einer Euterinfektion.

² Die in Klammern beigefügten Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl, also unter Einschluß des Zuchtbestandes.

bestätigen, daß die Abortusimpfungen nicht nur den Bluttitern, sondern auch den Molketitern sowohl der Ausscheider als auch der Nichtausscheider derart zu beeinflussen vermögen, daß aus diesen serologischen Untersuchungen Schlußfolgerungen auf etwa bestehendes Ausscheidertum in erheblichem Umfang nicht mehr gezogen werden können, so wäre dies ein sehr schwerer Übelstand der Abortusimpfungen, der geeignet ist, in Beständen, die Milch zum Rohgenuß (Vorzugsmilch, Markenmilch) erzeugen, jegliche Abortusimpfungen zu untersagen. Die Impfungen mit lebenden Kulturen sind, wie schon hervorgehoben wurde, selbstverständlich in diesen Beständen verboten.

Die Milchtiter unterliegen wie auch die des Blutes erheblichen Schwankungen; sie können bei den *Nichtausscheidern* bis 1:400 ansteigen, vorwiegend liegen sie aber unter 1:25. Inwieweit hohe Molkenwerte bei Nichtausscheidern wirklich vorkommen, ist durch weitere Untersuchungen noch zu klären. Es ist wohl möglich, daß durch periodische Schwankungen in der Abgabe von Abortusbakterien mit der Milch Nichtausscheidertum nur vorgetäuscht wird (vgl. hierüber auch Tierversuch). Die mitgeteilten Prozentsätze besitzen bei den Nichtausscheidern keine allgemeine Gültigkeit, da zur Untersuchung auf Ausscheidertum aus wirtschaftlichen Gründen vorwiegend nur Kühe mit höherem Blut- und Milchtiter herangezogen wurden. Bei den *Ausscheidern* liegen die Molketiter im allgemeinen höher als bei den Nichtausscheidern und können Werte von 1:2000 erreichen. Anderenfalls gibt es auch Ausscheider bei denen die Titer sehr klein sind und sogar unter 1:25 herabgehen. Milchtiter von 1:800 und darüber sind nur bei Ausscheidern beobachtet worden; und zwar wiesen 26% der Ausscheider diese Werte auf. Auch die Kühe mit einem Bluttitern 1:3000 und einem Milchtiter 1:400 erwiesen sich bei den weiteren Untersuchungen als Ausscheider. Mit der Molke haben wir Komplementbindungsversuche nicht durchgeführt, somit können wir zu den Angaben von MITCHELL und HUMPHREYS, SMITH, ORCUTT und LITTLE, daß die Milch von Ausscheidern stets positive Agglutination bzw. Komplementbindung gibt, keine Stellung nehmen. GILMAN (1930) konnte bei 68 Kühen in den Viertelgemelkproben, die Agglutination unter 1:80 aufwiesen oder die von Kühen stammten, deren Bluttitern unter 1:320 lag, Abortusbakterien durch den Tierversuch nicht nachweisen. 1931 teilte GILMAN mit, daß von 87 Kühen mit Blut- und Milchagglutinationstiter von 1:80 und darüber 78% BANG-Bakterien mit der Milch ausschieden. Auch

Tabelle 11. Molkenagglutinationstiter von Ausscheidern.

Titer	Zuchtbestand	Abmelkwirtschaft	Verschiedene Bestände
	%	%	%
Unter 1: 25	0 = 0	2 = 8	
1: 25	0 = 0	1 = 4	2 = 15,5
1: 50	0 = 0	0 = 0	6 = 46,1
1: 100	2 = 16,7	3 = 12	2 = 15,4
1: 200	2 = 16,7	2 = 8	1 = 7,7
1: 400	4 = 33,3	9 = 36	1 = 7,7
1: 800 ¹	4 = 33,3	6 = 24	1 = 7,7
1:1600 ¹		1 = 4	
1:2000 ¹		1 = 4	
	12 = 100,0	25 = 100	13 = 100,0

Tabelle 12. Molkenagglutinationstiter von Nichtausscheidern.

Titer	Zuchtbestand	Abmelkwirtschaft	Verschiedene Bestände
	%	%	%
Unter 1: 25	14 = 87,5	9 = 45	7 = 36,7
1: 25	0 = 0	2 = 10	2 = 10,5
1: 50	2 = 12,5	2 = 10	4 = 21,1
1:100	0 = 0	3 = 15	4 = 21,1
1:200	0 = 0	3 = 15	1 = 5,3
1:400	0 = 0	1 = 5	1 = 5,3
	16 = 100	20 = 100	19 = 100

¹ Nur bei 20 Seren wurden bis 1:2000 austitriert, die übrigen nur bis 1:800.

COOLEIDGE, BUCK und CREECH vertreten die Meinung, daß Milchausscheider stets Agglutinine in der Milch aufweisen, dagegen fanden FITCH und LUBBEHUSEN, wie auch wir, Ausnahmen von dieser Regel.

Die höchsten Milchtiter wiesen bei den Ausscheidern 14mal das rechte Bauchviertel, 10mal das linke Bauchviertel, 15mal das rechte Schenkelviertel und 14mal das linke Schenkelviertel auf. Bei den Nichtausscheidern waren die betreffenden Zahlen in derselben Reihenfolge 4, 5, 4, 9. Demnach zeigen die Hinterviertel etwas öfters höhere Werte als die Vorderviertel (vgl. auch S. 378).

Die *Ergebnisse* der mit *Molke* und *Blutserum* derselben Tiere ausgeführten Agglutinationsproben stimmen sowohl im positiven wie negativen Sinne in etwa 88% überein. Quantitative Unterschiede sind jedoch die Regel, wie dies schon aus den für Molken und Serum verschiedenen Grenzwerten hervorgeht. In den 12% von einander abweichenden Ergebnissen gibt in etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle nur das Serum und in etwa $\frac{1}{3}$ nur die Molke positive Ausschläge.

Bei der Feststellung der Ausscheider wird man zuerst den Blut- und sodann bei Bedarf den Molkenagglutinationstiter im Strichgemelk feststellen, so daß vielfach beide Werte vorliegen.

Tabelle 13. Verhältnis von Molke- und Bluttitern.

	Aus- scheider %	Nichtaus- scheider %
Molkentiter größer als Blut- titer	8 = 18,2	1 = 2,5
Molkentiter = Bluttitern	1 = 2,3	1 = 2,5
„ = $\frac{1}{2}$ des Bluttiters	3 = 6,8	2 = 5,0
„ = $\frac{1}{5}$ „ „	12 = 27,3	6 = 15,0
„ = $\frac{1}{10}$ „ „	11 = 25,0	5 = 12,5
„ = $\frac{1}{20}$ „ „	2 = 4,5	4 = 10,0
„ = $\frac{1}{40}$ „ „	2 = 4,5	2 = 5,0
„ = $\frac{1}{80}$ u. weniger des Bluttiters	5 = 11,4	19 = 47,5
	44 = 100,0	40 = 100,0

In der Tabelle 13 sind beide Werte miteinander verglichen, sofern der Bluttitern mindestens 1:50 betrug.

Aus der Tabelle 13 über das Verhältnis von Molke- zu Bluttitern lassen sich wiederum nur in sehr beschränktem Maße

Wahrscheinlichkeitsdiagnosen über etwa vorliegendes Ausscheidertum insofern stellen, als in den Fällen, in denen der Milchtiter größer als der Blutwert ist, mit einer Wahrscheinlichkeit 1:8 Ausscheidertum, und in den Fällen, in denen der Milchtiter nur $\frac{1}{80}$ des Blutwertes beträgt oder noch kleiner ist, mit einer Wahrscheinlichkeit von 5:19 (1:4) Nichtausscheidertum vorliegt. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle liegen die Werte zwischen diesen beiden Extremen und bieten für die Diagnose des Ausscheidertums keine genügenden Anhaltspunkte. Unsere Untersuchungen konnten somit die Angabe von SMITH, ORCUTT und LITTLE, daß die Molken- und Blutagglutinationswerte im infizierten Euter sich wie 1:1 bis 1:4 und im nicht infizierten Euter wie 1:32 bis 1:65 verhalten, nicht bestätigen.

In seiner Veröffentlichung gibt PRÖSCHOLDT an, daß von 15 Mischproben mit einem Milchagglutinationstiter von 1:10 in 27% Abortusbakterien ermittelt wurden. Von 19 Milchproben mit einer Agglutination von 1:20 erwiesen sich 37% als abortusbacillenhaltig. 22 Milchproben mit einem Titer 1:40 waren zu 50% und 39 Milchproben mit einem Agglutinationswert 1:80 und darüber waren zu 91% abortusbakterienhaltig. PRÖSCHOLDT konnte in geimpften und nicht geimpften Beständen keine wesentlichen Abweichungen im Milchagglutinationstiter feststellen.

Der Wert der Molkenagglutination dürfte bei ungeimpften Kühen günstig zu beurteilen, dagegen bei geimpften Tieren gering zu veranschlagen sein. Nach unseren Erfahrungen beträgt der *Milchtiter nichtgeimpfter Nichtausscheider*

Der Wert der Molkenagglutination dürfte bei ungeimpften Kühen günstig zu beurteilen, dagegen bei geimpften Tieren gering zu veranschlagen sein. Nach unseren Erfahrungen beträgt der *Milchtiter nichtgeimpfter Nichtausscheider*

höchstens 1:50 und der *nichtgeimpfter Ausscheider* mindestens 1:100. Dagegen können die Titer *durch die Impfung* derart verändert werden, daß einzelne *Nichtausscheider* Titer bis 1:400 und einzelne *Ausscheider* solche bis unter 1:25 aufweisen. Nur Milchtiter von 1:800 und darüber, die bei $\frac{1}{3}$ der Ausscheider beobachtet wurden, sprechen sicher für Ausscheidertum.

Um auch bei den Kühen mit einem Blut- und Milchtiter, der Ausscheidertum nicht mit hinlänglicher Sicherheit anzeigt, etwaiges Ausscheidertum festzustellen, sind ferner Züchtungs- und Tierversuche durchzuführen.

c) Nachweis von Abortusbakterien in der Milch durch Züchtung.

Zum Züchtungsversuch verwenden TWEED, CARPENTER und PARSHALL, BANG und BENDIXEN das Anfangs- und KLIMMER (7) und LERCHE usw. das Endgemelke der einzelnen Euterviertel, das getrennt und möglichst sauber in sterile Gläser einzumelken ist. Falls die Proben nicht sogleich verarbeitet werden können, empfiehlt es sich, die Milch mit 0,5(—1)% Borsäure zu versetzen, welche die Begleitbakterien hinlänglich unterdrückt, ohne die Abortusbakterien zu schädigen.

Die Milch ist vor der Aussaat auszuschleudern. HUDDLESON empfiehlt den Rahm zu verwenden. Bei unseren Untersuchungen haben wir Rahm und Bodensatz getrennt verarbeitet und mit dem Bodensatz gerade noch einmal soviel Erfolge erzielt als mit dem Rahm. Es ist anzunehmen, daß die Abortusbakterien in der agglutininreichen Milch der Ausscheider mehr oder weniger zusammengeballt werden und dann beim Ausschleudern in den Bodensatz übergehen. Da aber aus manchen Milchproben die Abortusbakterien nur auf den mit Rahm geimpften Platten wachsen, so empfiehlt es sich, auch aus dem Rahm Platten anzulegen. Eine getrennte Verarbeitung von Rahm und Bodensatz ist insofern zweckmäßig, als die Abortuskolonien in den mit Rahm bestrichenen Platten, namentlich wenn sie einzeln stehen, schwer zu erkennen sind. PRÖSCHOLDT hatte die besten Ergebnisse mit Milch, von der er 0,15 ccm auf die vorgetrockneten Gentianaviolettagarplatten (1:100000) ausstrich und zwar von jedem Viertelgemelk 2 Platten.

Als *Nährboden* benutzen wir den Nähragar nach HAUPT (S. 337). Die Abortusbakterien sind bei 37° und in einer etwa 10%igen kohlenensäurehaltigen Atmosphäre zu züchten (S. 334). Die vermeintlichen Abortuskolonien sind im Agglutinationsversuch zu identifizieren.

In unseren Fällen, in denen die Reinzüchtung der Abortusbakterien aus der Milch gelang war

der Bluttitel	1 × 1:	200	und der Milchtiter	0
„	„	2 × 1:	200	„ „ „ 1:400
„	„	3 × 1:	200	„ „ „ 1:800
„	„	1 × 1:	500	„ „ „ 1:100
„	„	1 × 1:	500	„ „ „ 1:200
„	„	1 × 1:	500	„ „ „ 1:800
„	„	1 × 1:	4000	„ „ „ 1:400
„	„	1 × 1:	4000	„ „ „ 1:800

Über die Beziehungen des Blut- und Milchtiters zum Ausscheidertum liegt ferner eine Arbeit von COTTON und BUCK (1932) vor. Ihre Ergebnisse sind der besseren Übersichtlichkeit in folgender Tabelle 14 wiedergegeben.

Tabelle 14.

Gesamtzahl der untersuchten Tiere	Bluttiter	Zahl	Milchserumtiter (Zahl der Viertel)	Milch abortusbakterienhaltig (Zahl der Viertel)
4	1 : 100	2	1 : 50 (4)	+ (4)
		1	—	+ (2) — (2)
		1	{ 1 : 50 (2) 1 : 100 (2)	—
7	1 : 200	2	0—1 : 50	—
		1	1 : 25 (1)	+ (3)
		4	0—1 : 50 (versch. Viertel)	+
5	1 : 500	1	{ 1 : 50 (3) 1 : 100 (1)	—
		1	1 : 25—1 : 50	+
		2	1 : 25—1 : 200	+
4	1 : 1000—1 : 4000 (14)	1	1 : 200—1 : 500	+
		14	1 : 50—1 : 1000	+

COTTON und BUCK halten den Bluttitel für die Beurteilung vorliegenden Ausscheidertums praktisch für wertvoller als den Milchtiter. Nach ihnen sind alle Kühe mit einem Bluttitel von 1 : 200 und darüber als Ausscheider und mit einem Bluttitel von 1 : 100 und darunter als Nichtausscheider anzusehen.

Der kulturelle Nachweis von Abortusbakterien in der Milch gelang bei 7 Tieren in 1, bei 3 in 2 und bei einem Tier in 3 Eutervierteln. Je jünger die Kühe sind, um so eher ist zu erwarten, daß die Abortusbakterien im Euter in Reinkultur vorkommen, und je älter die Kühe werden, um so häufiger werden die Drüsen gleichzeitig mit den anderen gewöhnlich vorkommenden Euterbakterien infiziert sein (O. BANG 1931).

BANG (1932) gelang bei 64% der abortusbakterienhaltigen aseptisch ermolkene Milchproben die Züchtung der Brucella. Lag neben der Abortusinfektion keine andere latente Euterinfektion vor, so stieg der Züchtungserfolg auf 90%, anderen falls sank er auf 35% bzw. 31%.

d) Nachweis von Abortusbakterien in der Milch durch den Impfversuch am Meerschweinchen.

Das sicherste Verfahren zum Nachweis von Abortusbakterien in der Milch ist der Impfversuch am Meerschweinchen (S. 359). Er wird deshalb üblicherweise als Maßstab bei der Beurteilung der Sicherheit anderer Untersuchungsverfahren (Kultur, Blut- und Milchagglutination) angenommen.

Der Meerschweinchenversuch gibt aber nicht absolut sichere Ergebnisse, da die Meerschweinchen für die BANGschen Bakterien verschieden empfänglich sind. Nach den Beobachtungen von KLIMMER und seinen Mitarbeitern WINKLER, HOFFMANN und FALKE erkrankten in 21 Versuchen, die an je 2 Meerschweinchen mit derselben Infektionsdosis am gleichen Tage und unter denselben Bedingungen durchgeführt wurden, nur in 18 Fällen beide Meerschweinchen und in den übrigen 3 Fällen jeweils nur 1 Meerschweinchen, also von 42 geimpften Meerschweinchen 3 (= 7%) nicht an einer BANG-Infektion. Nach THOMSEN und VAN DER HOEDEN erkrankten nach subcutaner Infektion sogar nur 67% und nach DRESCHER und HOPFENGÄRTNER nach intraperitonealer Impfung nur 70%. Ferner soll

die Virulenz der Abortusbakterien nach O. BANG (1931) erheblichen Schwankungen unterliegen. Er führt hierfür folgende Beobachtung an.

Während die Meerschweinchen, die mit der Milch des vorderen linken und hinteren linken Euterviertels der Kuh 26 geimpft wurden, auf typische Art angegriffen wurden, d. h. bedeutende oder starke Milzschwellung und weiße Punkte in der Leber enthielten, hatten 10 Meerschweinchen, die mit der Milch vom rechten Hinterviertel des Euters am 21. 10. 1929 bzw. 6. 1., 13. 1., 10. 10. 1930 und 3. 1. 1929 geimpft wurden, gänzlich normale Organe, als sie etwa 8 Wochen nach der Impfung getötet wurden; nur von 1 Meerschweinchen gelang es, bei Aussaat von einer ganz normalen Milz Wachstum von Abortusbakterien in Form von ein paar Kolonien zu erhalten. Das Serum von diesen 10 Meerschweinchen enthielt Agglutinine gegenüber Abortusbakterien. Da die Abortusbakterien augenscheinlich ebenso zahlreich sind in der Milch des rechten wie linken Hinterviertels, und da es sich um so viele geimpfte Meerschweinchen handelt, darf man bestimmt annehmen, daß die Abortusbakterien im rechten Hinterviertel viel weniger virulent sind als in den beiden anderen Drüsen. Wir möchten hier hervorheben, daß wir, wenn wir von weniger virulenten Abortusbakterien sprechen, die echten Abortusbakterien meinen und nicht abortusähnliche Stäbchen, deren Vorhandensein in Milch oft beschrieben worden ist, die aber mit den Abortusbakterien nichts zu tun haben (O. BANG).

Der Meerschweinchenversuch kann gegebenen Falles nach drei Richtungen ausgewertet werden, und zwar hinsichtlich 1. der anatomischen Veränderungen, 2. des Agglutinationstiters des Blutserums und 3. der Züchtung von Abortusbakterien aus den Organen.

Für den Meerschweinchenversuch wird die sauber gewonnene Milch (S. 389) ausgeschleudert, das Rahm-Bodensatzgemenge in etwas Magermilch derselben Kuh bzw. desselben Euterviertels aufgenommen und Meerschweinchen subcutan oder intramuskulär am Hinterschenkel eingespritzt.

Die Versuchstiere werden, falls nicht die Agglutinationsprobe früher positive Ergebnisse liefert, 9 Wochen nach der Impfung durch Verbluten getötet, ihr Blutserum zur Agglutinationsprobe benutzt, sie selbst zerlegt und aus Milz und veränderten Organen Kulturen auf Agar nach HAUPT angelegt und diese in einer 10%igen kohlen säurehaltigen Atmosphäre bei 37° 7 Tage bebrütet (S. 337). Die aufgegangenen vermeintlichen Abortuskulturen wurden durch Agglutinationsproben mit hochwertigen Seren (natürlich infizierter Rinder) identifiziert.

Die *anatomischen Befunde* (S. 359) sind, falls sie nicht auf der Höhe der Krankheit besonders markant entwickelt sind, für sich allein sehr schwer zu beurteilen, Dieselben Beobachtungen sind auch von DRESCHER und HOPFENGÄRTNER u. a. erhoben worden. Der *mikroskopische Nachweis* der Abortusbakterien in den mehr oder weniger *veränderten Organen* ist noch unsicherer (DRESCHER und HOPFENGÄRTNER). Wesentlich bessere Ergebnisse sind mit dem *Züchtungsversuch* aus den Organveränderungen und der gegebenenfalls unveränderten Milz der Impflinge zu erzielen. Das aufzustreichende Material wird zerquetscht und nicht zu dünn auf die Nährböden ausgesät. Als Nährböden eignet sich Rinderleberbrüheagar nach HUDDLESON besonders gut; doch auch gewöhnlicher Agar usw. kann hierzu verwendet werden. Die Züchtung ist, wie bereits erwähnt wurde, in einer 10% Kohlen säure enthaltenden Atmosphäre vorzunehmen. Selbstverständlich sind die vermeintlichen Abortusbakterien zu identifizieren.

Das Hauptgewicht legt man im Tierversuch auf die *serologische Untersuchung*. Der *Titer normaler Meerschweinchen* liegt unter 1:5, so daß das Auftreten einer *Agglutination* mit einem 1:5 verdünnten Meerschweinchen serum schon als

positiv zu bewerten ist; meist verlangt man aber bei einer positiven Agglutinationsprobe beim Meerschweinchen einen Titer von mindestens 1 : 20. Beschränkt man sich im Tierversuch auf die Agglutinationsprobe und will man möglichst frühzeitig Ergebnisse erzielen, so nimmt man nach dem Vorschlag von EICKMANN und SÖNTGEN schon 10 Tage nach der Impfung einen Probederlaß von etwa 1 ccm vor. Bei negativem Ausfall ist die Probe jeweils nach Verlauf von etwa 1 Woche zu wiederholen. Die Meerschweinchen, die ständig serologisch negativ bleiben, werden nach 9 Wochen getötet; hierbei wird ihr Serum nochmals im Agglutinationsversuch geprüft; aus den Organen werden Kulturen angelegt. Schon aus den Ergebnissen unserer serologischen Untersuchungen scheint es so, als ob die Agglutininine zuweilen erst 8 und 9 Wochen nach der Impfung in größeren Mengen auftreten. Daß dieses tatsächlich oft der Fall ist, beweisen die Angaben von LERCHE. Von seinen 110 Versuchsmeerschweinchen waren 4 Wochen nach der Impfung nur 31 (= 28%), dagegen nach 8 Wochen 54 (= 49%) serologisch positiv. Auch PRÖSCHOLDT (1929) weist darauf hin, daß ein positiver Blutwert gar nicht selten verzögert eintritt, und zwar dann, wenn das Impfmateriale arm an Abortusbakterien ist, wie dies bei Mischmilchuntersuchungen der Fall sein kann. KRÜGER beobachtete sogar erst 12 Wochen nach der Infektion positive Agglutination (1 : 320). HEDSTRÖM gibt an, daß 1 Million BANG-Bakterien die Bildung von Agglutininen in einer Woche, 1000 Keime in zwei Wochen und 10 Keime in vier Wochen anregen sollen. Man darf also bei negativen Ergebnissen die Untersuchung nicht zu früh abbrechen, wie dies oft geschieht. Stets wird man an die Tötung und Zerlegung der Versuchstiere den Kultur- und Agglutinationsversuch anschließen.

Sämtliche Meerschweinchen, aus denen die Reinzüchtung der Abortusbakterien gelang, waren in unserem Versuch blutpositiv. DRESCHER und HOPFENGÄRTNER gelang die Züchtung von BANG-Bakterien auch aus 11 serologisch negativen Tieren (von 270 Meerschweinchen = 4%). LERCHE teilt auch einen Fall mit, in dem es ihm gelungen ist, aus einem infizierten, aber serologisch negativem Meerschweinchen Abortusbakterien zu züchten.

Ist das *Untersuchungsmaterial* (z. B. *Handelsmilch*) sehr bakterienreich, so verwenden viele Impflinge vorzeitig an interkurrenten Krankheiten (Septicämie usw.). Um diese *vorzeitigen Todesfälle* zu vermeiden, empfiehlt HOLTH das *Untersuchungsmaterial* im *gekochten Zustand* zu *verimpfen* und das Blutserum der Versuchstiere nachträglich auf Agglutinine und Amboceptoren zu untersuchen.

Ferner stellt HOLTH *aus dem Untersuchungsmaterial ein Antigen für den Komplementbindungsversuch* her. Bei der Milch verfährt er in folgender Weise: 40 ccm Milch werden in einem größeren Reagensglas mit Lab versetzt und 20 Min. senkrecht im Wasserbad stehend auf 45°, hierauf 1/2 Stunde auf 100° erhitzt. Hierauf läßt man die Probe 1/2 Stunde abkühlen und zentrifugiert sie. Von der klaren Flüssigkeit werden 3 ccm oder weniger als Antigen mit der 2 1/2-fachen Titermenge eines inaktivierten Abortusserums im Komplementbindungsversuch ausgewertet. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen stimmten mit denen des vorbeschriebenen Meerschweinchenversuches im allgemeinen gut überein, wenn auch hierbei in einigen Fällen positive Resultate erhalten wurden, in denen der Tierversuch negativ ausfiel; seltener ist das Umgekehrte der Fall. Milch aus abortusfreien Beständen reagierte stets negativ.

6. Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung der BANGschen Krankheit auf Menschen durch infizierte Milch.

Bei der Gefahr, die der Genuß abortusbakterienhaltiger Milch für den Menschen bietet, ist es selbstverständlich, daß im *Milchgesetz* vom 31. Juli 1931, in der „*Erste Verordnung des Reichsministers für Ernährung und Landwirtschaft und des Reichsministers des Innern vom 15. Mai 1931 zur Ausführung des Milchgesetzes*“ und in den von den *Ländern erlassenen Durchführungsverordnungen*, die Milch von Kühen, die abortuskrank sind, bzw. Abortusbakterien mit der Milch ausscheiden, eingehende Berücksichtigung gefunden hat.

Im *Milchgesetz* ist der Abortus zwar als solcher nicht genannt, fällt aber unter § 3 und 4. Diese Paragraphen lauten:

§ 3 (1) Milch von Kühen, deren Gesundheitszustand die Beschaffenheit der Milch nachteilig beeinflussen kann, darf, vorbehaltlich der Vorschrift des § 4, weder als solche in den Verkehr gebracht, noch zu Milcherzeugnissen oder anderen Lebensmitteln verwendet werden.

§ 4 (3) Ferner können die Ausführungsbestimmungen weitere Ausnahmen von der Vorschrift des § 3 zulassen, wenn die Milch durch ausreichende Schutzmaßnahmen, besonders durch Bearbeitung oder Verarbeitung für den menschlichen Genuß tauglich gemacht wird.

Ferner ist § 21 des *Milchgesetzes* zu erwähnen; er hat folgende Fassung:

§ 21. Als Markenmilch darf nicht Milch von Kühen in den Verkehr gebracht werden, deren Gesundheitszustand Schutzmaßnahmen im Sinne des § 4 erfordert.

Die einschlägigen Paragraphen der *Reichsausführungsverordnung* lauten:

§ 4. (1) Sofern nicht die Milch gemäß § 13 erhitzt ist, ist insbesondere verboten, für andere zu gewinnen oder in den Verkehr zu bringen:

3. *Milch* von Kühen, die infolge einer Infektion mit dem Abortusbacillus BANG erkrankt sind oder diesen Bacillus mit der Milch ausscheiden.

(3) Das Verbot gilt für Erzeugerbetriebe nicht, wenn zum Zwecke der Erhitzung Milch an Sammelmolkereien unter Kenntlichmachung abgegeben wird.

§ 13. (1) Ausreichende Erhitzung im Sinne des § 4 ist eine Erhitzung gemäß § 1 Abs. 3 Nr. 2.

§ 1. (3) 2 Erhitzte Milch:

a) Gekochte Milch ist bis zum wiederholten Aufkochen erhitzte Milch.

b) Pasteurisierte Milch ist Milch, die spätestens innerhalb 22 Stunden nach dem Melken nach ausreichender Reinigung mittels eines anerkannten Pasteurisierungsverfahrens sachgemäß erhitzt und im unmittelbaren Anschluß daran tiefgekühlt worden ist.

Als anerkannte Pasteurisierungsverfahren gelten: Dauererhitzung auf 63—65° auf die Dauer von mindestens einer halben Stunde in behördlich zugelassenen Einrichtungen und unter den von den obersten Landesbehörden näher zu bestimmenden Voraussetzungen.

Momentenerhitzung in dünner Schicht oder feiner Verteilung auf mindestens 85° in behördlich zugelassenen Apparaten, die diese Erhitzung für die gesamte Milchmenge sichern und eine ständige Überwachung der Temperatur ermöglichen; die Reichsregierung kann niedrigere Mindesttemperaturen für bestimmte Verfahren zulassen, wenn durch diese der Zweck der Pasteurisierung erreicht wird.

Hocherhitzung durch mittelbar einwirkenden Wasserdampf, im Wasserbad auf die Dauer von mindestens einer Minute oder durch andere, von der Reichsregierung zugelassene Verfahren auf mindestens 85°.

Ferner kommt für die *Vorzugsmilch* § 1 (2) 3 in Betracht; er besagt: *Vorzugsmilch* ist Vollmilch, die den von der obersten Landesbehörde gestellten, besonders hoch bemessenen Anforderungen an ihre Gewinnung (Gesundheitszustand der Kühe), ihre Beschaffenheit (Keimart) genügt.

In der *Preußischen, Württembergischen, Badischen und Thüringischen Ausführungsverordnung* ist der infektiöse Abortus als solcher nicht genannt; es findet in dieser Richtung die *Reichsausführungsverordnung* Anwendung. Kühe, deren Gesundheitszustand Schutzmaßnahmen im Sinne des § 4 MG. erfordern, scheiden von der Gewinnung von Marken- und *Vorzugsmilch* aus.

Nach der *Bayerischen und Sächsischen Ausführungsvorschrift* über Vorzugsmilch sind Kühe, bei denen eine „Infektion“ mit *Abortusbacillus BANG* festgestellt ist, sofort nach der Feststellung dieses Zustandes aus dem Kuhbestand zu entfernen und von der Gewinnung von Vorzugsmilch auszuschließen. Es genügt demnach hier die Feststellung der *BANG*-Infektion, d. h., die positive serologische Reaktion zum Ausschluß der betreffenden Kühe, und es ist hier nicht erforderlich, die „Krankheit“ oder das „Ausscheidertum“ zu ermitteln.

In der *Begründung zu den Ausführungsbestimmungen* ist gesagt, daß der Erhitzungszwang auch für die *gesunden* Kühe abortusverseuchter Bestände gelte. Da die Möglichkeit des Überganges der Abortusbakterien in die Milch bei den *mit lebenden Bacillen geimpften* Rindern (S. 414) nicht bestritten werden kann, so ergibt sich daraus die Gültigkeit der einschlägigen Bestimmungen des Gesetzes und der Ausführungsbestimmungen auch für diese Tiere. Ihre Milch darf also nur in ausreichend erhitztem Zustand in den Verkehr gebracht werden. Diese Maßnahmen sind in den Großstädten, wo ausreichende Molkereien mit Pasteurisierungsanlagen vorhanden sind, durchführbar, und es sei bei dieser Gelegenheit mit erwähnt, daß verschiedene Großstädte (Berlin, Dortmund, Kassel, Stettin usw.) den Pasteurisierungszwang für die gesamte Marktmilch eingeführt haben. Auf dem flachen Lande aber ist auf lange Zeiten hinaus die Pasteurisierung der abortusbakterienhaltigen Milch nicht möglich.

Nach obigen Vorschriften ist also die gewöhnliche *Handelsmilch (Marktmilch)* von Kühen, die infolge einer Infektion mit dem *Abortusbacillus (BANG)* erkrankt sind oder den *BANG*-schen *Abortusbacillus* mit der Milch ausscheiden, vor dem Inverkehrbringen zu pasteurisieren bzw. abzukochen. Durch eine gewissenhafte Pasteurisierung werden die Abortusbakterien sicher abgetötet (S. 340), und wird eine Infektion der Konsumenten vermieden.

Unter anderen teilen *FARBAR* und *MATHEWS* mit, daß in einem Internat, in dem zuvor öfters Fälle von undulierendem Fieber bei den Insassen durch den Genuß von unerhitzter Milch von Kühen, die abortiert hatten, vorkamen, neue Erkrankung nicht mehr auftraten, als die Milch vor dem Verzehren pasteurisiert wurde. Auch *ATWOOD* und *HASSELLTINE* teilen mit, daß sie vor der Pasteurisierung der Milch 9 Fälle von *BANG*-Infektion beim Menschen feststellten; nach der Einführung des Pasteurisierungszwanges kamen Neuerkrankungen nicht mehr vor.

Milch von Kühen, die infolge einer Infektion mit dem *Abortusbacillus (BANG)* erkrankt sind oder *Abortusbacillen* mit der Milch ausscheiden, darf als *Marken-* und *Vorzugsmilch* nicht in den Verkehr gebracht werden.

Die „*Erkrankung infolge einer Infektion mit dem Abortusbacillus BANG*“ ist bei unserer heutigen Kenntnis der bei Kühen durch den *Abortusbacillus* hervorgerufenen Krankheiten schwer zu umgrenzen und festzustellen. Die Abortuskrankheit ist nicht mit der Abortusinfektion bzw. der positiven serologischen Reaktion zu identifizieren, denn keineswegs alle positiv reagierenden Kühe abortieren oder zeigen klinische oder anatomische Veränderungen. Andererseits wissen wir, daß der Krankheitsbegriff nicht nur auf solche Fälle zu beschränken ist, in denen klinische bzw. anatomische Veränderungen in der *Placenta materna* und *foetalis* bestehen, sondern nach den Buchstaben des Gesetzes auch auf die übrigen Erkrankungen der Milchtiere durch den *Abortusbacillus* (S. 353) auszudehnen ist. Hinsichtlich der *Ausscheidung von Abortusbakterien* mit der *Milch* sei auf S. 371—392 verwiesen.

Das Vorkommen von lebenden Abortusbakterien in sog. „pasteurisierter Milch“ (S. 375) macht die scharfe Überwachung der Molkereien hinsichtlich der ordnungsmäßigen Erhitzung zur dringend notwendigen Pflicht der zuständigen Behörden. Ferner ist im Handel befindliche pasteurisierte Milch auf sachgemäß durchgeführte Pasteurisierung zu prüfen (*KLIMMER* 1932).

Die gesetzlichen Bestimmungen lassen sich bei der weiten Verbreitung des Abortus unter den Kühen mit der erforderlichen Schärfe in kurzer Zeit nicht durchführen. Namentlich auf dem flachen Land stellen sich fast unüberwindliche Schwierigkeiten entgegen. Unter diesen Verhältnissen ist es dringend zu empfehlen, daß der Verzehr von Milch sich durch Abkochen der Milch vor dem Genuß tunlichst selbst schützt.

Auch im *Ausland* sind Maßnahmen gegen die Übertragung der BANGschen Krankheit durch infizierte Milch gesetzlich angeordnet. So darf nach POPPE in Dänemark die Milch von Kühen, die abortiert haben, $\frac{1}{4}$ Jahr lang nur im pasteurisierten oder abgekochten Zustand in den Handel gebracht werden.

MOHLER schlägt für USA. vor, die Milch von Tieren mit positivem Blut-titer nur in hinlänglich erhitztem Zustand als menschliches Nahrungsmittel zuzulassen. NORTON und PLESS teilen mit, daß die „Milk Commission of the american medical associaticn“ beschlossen hat, diejenigen Tiere von der Erzeugung von „certified milk“ auszuschließen, bei denen Blut und Milch Brucella-abortusagglutinine enthält. NORTON und PLESS empfehlen, das Blut zweimal im Jahre und außerdem einmal zwischen dem 15. und 30. Tage nach dem Kalben zu prüfen. Bei einem Blut-titer 1:100 und darüber ist das Strichgemelke zu untersuchen. Alle Tiere, die Agglutinine in der Molke aus irgendeinem Euter- viertel aufweisen, sind sofort zu isolieren, und wenn sie 1 Monat später noch positiv sind, aus der Herde zu entfernen.

K. F. MEYER (1931) schreibt, daß nach der Ergänzung der amerikanischen Vorzugsmilchanforderungen in Vorzugsmilchbeständen nur Tiere, die frei von Abortusinfektion sind, gehalten werden und andere Tiere mit ihnen nicht in Berührung kommen dürfen. Zur 1—2monatlichen Kontrolle ist die Agglutinationsprobe vorgeschrieben. Die absolute Freiheit der Bestände von reagierenden Tieren ist eine unentbehrliche Vorbedingung für die Gewinnung von Vorzugsmilch. Die in den Handel gebrachte Vorzugsmilch wird wöchentlich im Meer-schweinchenversuch auf Freisein von BANG-Bakterien untersucht.

Für die Milchhygiene ist die Bekämpfung der BANGschen Krankheit unter den Rindern, die auch weiterhin aus wirtschaftlichen Gründen dringend geboten ist, von ausschlaggebender Bedeutung. Auf sie ist im folgenden Abschnitt näher einzugehen.

7. Die Bekämpfung der BANGschen Krankheit (des Abortus infectiosus) unter den Rindern.

Zunächst seien einige kurze Bemerkungen über die Verbreitung, die Schäden und die Erkennung des infektiösen Abortus vorausgeschickt; über die Pathogenese, die Krankheitserscheinungen und Veränderungen sei auf S. 328 und 353 verwiesen.

Das *Vorkommen des ansteckenden Verkälbens* erstreckt sich mehr oder weniger über die ganze Erde. In Ländern mit hochentwickelter Rinderzucht, z. B. Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Holland, England, Italien, Österreich, Schweden, Schweiz, Ungarn, ferner in den Vereinigten Staaten von Nordamerika, in Australien, Südafrika [ROBINSON (1920)], Indien usw. pflegt es sogar gehäuft aufzutreten. Bestände edlerer Rassen bei vornehmlicher Stallhaltung sind meist besonders stark betroffen. Der Abortus ist viel häufiger, als

die Tierbesitzer ahnen. Das gilt namentlich von den unter dem Bilde der Frühgeburt verlaufenden Fällen, bei denen die Kälber zwar lebend geboren werden, aber bald eingehen. Diese Verluste werden irrtümlicherweise oft auf „Lebensschwäche“ und „Kälberruhr“ zurückgeführt und die wahre Ursache wird vielfach nicht erkannt.

Da eine Anzeigepflicht für den Abortus nicht besteht, lassen sich genaue Angaben über die Verbreitung des Verkalbens nicht machen. Wenn auch zahlreiche Einzelangaben¹ über die Verseuchung im Schrifttum vorliegen, so lassen sich dennoch schwerlich allgemeingültige Daten geben; aber man wird wohl keinen großen Fehler begehen, wenn man annimmt, daß etwa 25% aller Bestände mit Abortus verseucht sind. Der infektiöse Abortus hat in den letzten Jahren wesentlich an Ausbreitung gewonnen, wie dies aus den wachsenden Verlustziffern (S. 397) hervorgeht. Es ist sogar sehr zu befürchten, daß der Abortus seinen Höchststand noch nicht erreicht hat. Die Seuchenfälle verteilen sich nicht gleichmäßig auf die Rinderhaltungen verschiedener Größe. Die *kleineren Rinderbestände* mit vorwiegend eigener Aufzucht leiden im allgemeinen am wenigsten unter dem ansteckenden Verkalben. In *mittleren* und *größeren Beständen* findet meist ein reger Viehwechsel statt, wodurch die Einschleppungsgefahr und die Ansteckungsmöglichkeit wächst. Die Verseuchung des Mittelbesitzes gibt ZELLER (1931) durchschnittlich mit 20% und die des Großbesitzes mit „30—40, ja 50% und darüber“ an.

Ein Unterschied in der *Empfänglichkeit verschiedener Rassen* scheint nicht zu bestehen. Die Disposition beträgt aber auch bei den Rindern nicht 100%. Mitunter kommt eine wider Erwarten große Widerstandsfähigkeit vor. So teilt FREI einen Fall mit, daß an eine nicht trächtige Kuh der Labmageninhalt eines abortierten Fetus mit vielen BANG-Bakterien verfüttert wurde und die Kuh bei mehrmaliger Prüfung serologisch negativ und gesund blieb. Nach RUPPERT sollen Halbluttiere und nach BENNETT eingeborene Rinder seltener als importierte europäische abortieren. Es erscheint fraglich, ob an dem selteneren Auftreten des Verkalbens bei den Halbluttieren und bei den einheimischen Rindern eine geringere Empfänglichkeit oder eine verminderte Übertragungsmöglichkeit vorliegt. Über die Beeinflussung der Widerstandsfähigkeit gegen den Abortus durch züchterische Maßnahmen (wie sie beim Getreide gegenüber von Befallungspilzen teilweise mit gutem Erfolg durchgeführt wurden) liegen Mitteilungen nicht vor.

¹ U. a. teilt TROLLDENIER mit, daß man z. B. in Thüringen mit 70% verseuchter Gehöfte rechnen kann. ERNST (1924), POPPE u. a. geben an, daß in manchen Gegenden mit intensiver Wirtschaftsweise 20 und mehr Prozent der Bestände infiziert sind. Das tierärztliche Landesuntersuchungsamt in Stuttgart schätzt die Verseuchung der Rinderherden auf 20—30%. In *Sachsen* waren von etwa 900 der Sterilitätsbekämpfung angeschlossenen Rinderbeständen 61% mit BANG-Abortus verseucht. In Anhalt, Mecklenburg-Schwerin, Pommern, Niederschlesien beträgt die Zahl etwa 30—40%, in Oldenburg angeblich nur 1,5% und in Schleswig-Holstein mindestens 20%. PRILLWITZ stellte bei 20,5% von 160 Schlachtrindern serologisch Abortus fest. Nach PFENNINGER und KRUPSKI sind in der Schweiz mindestens 20% der Schlachtkühe abortusinfiziert. SCHNÜRER schätzt die Verseuchung Deutschlands auf 30% und in einigen Gegenden bis zu 80%. In Norwegen hat der Abortus nach C. O. JENSEN (1928) nur eine verhältnismäßig geringe Verbreitung, dagegen sind in Südschweden 30—40% der Rinderbestände infiziert (MAGNUSSON). WISNICKY und BARSON geben die Verseuchung im Staate Wisconsin (USA.) mit 15% (KITSELMAN mit 20%) der Bestände und die Verluste daselbst mit 10 Millionen Dollar jährlich an.

Der *Schaden* des infektiösen Abortus ist sehr verschiedenartig und daher zahlenmäßig außerordentlich schwer zu erfassen. Mit dem *Verlust an Kälbern* sind die Opfer, die das Verkalben erfordert, noch nicht erschöpft. Auch die mit dem Abortus einhergehende *Abnahme der Milchmenge* ist zu berücksichtigen, wie ferner die durch die Ausscheidung von BANGSchen Bakterien mit der Milch verursachte Wertminderung der Milch. Diese Wertminderung hat sich zwar bisher noch nicht ausgewirkt, dürfte aber mit der strafferen Durchführung des Milchgesetzes mit der Zeit mehr oder weniger hervortreten. Ferner tritt nach CLARK bei den Kühen, die abortierten, häufiger (zu 57%) *Sterilität* auf als bei den nur abortusverdächtigen (28%) und vor allem abortusfreien (7%). Auch SCHLOTTHAUER bestätigte im Prinzip diese Angaben. Er fand in einem Bestand bei 22% der abortusinfizierten Kühe und nur bei 4% nichtinfizierter Kühe Sterilität. Dagegen verteilen sich die Fälle von *Retentio secundinarum* gleichmäßig auf abortusranke, -verdächtige und -freie Kühe. HAUPT (1914) schätzt den Verlust um so höher ein, je früher der Abortus eintritt. Erfolgt der Abortus bis zum 7. Monat der Trächtigkeit, so ist auf einen Erlös aus dem auch lebend geborenen *Kalbe* nicht zu rechnen, da es in der Regel vorzeitig verendet oder ein Kümmerer bleibt. Der Verlust des Kalbes beträgt etwa 50 RM (1 kg Lebendgewicht = 1 RM). Bei Frühgeburten um 2 Monate und weniger ist der Gewinn aus dem Kalbe durchschnittlich um 50% vermindert. Der *Milchverlust* ist bei dem im 5. bis 7. Monat der Trächtigkeit auftretenden Abortus mit etwa $\frac{1}{4}$ — $\frac{2}{5}$ des normalen Ertrages (durchschnittlich 800 l zu 13 Pfg. das Liter = 100 RM) anzusetzen, dagegen dürfte er bei nur um wenige Tage zu früh erfolgter Geburt kaum zu bemerken sein. Insgesamt schätzt HAUPT den durchschnittlichen *Schaden eines Verkalbefalles* auf 200 RM und *einer Frühgeburt* auf 100 RM. Hierzu ist zu bemerken, daß beim Spätabort (Frühgeburt) im 6.—9. Monat der Trächtigkeit das Muttertier schwerer leidet und die Sterilitätsprozente größer sind als beim Frühabort. Die jährlichen im ganzen *Deutschen Reich* durch den Abortus bedingten Verluste betragen nach KLIMMER (1925) mindestens 100 Millionen, nach ZELLER (1931) 200 Millionen und nach ZWICK (1930) mindestens 250 Millionen RM. In den Vereinigten Staaten von *Nordamerika* hat man den Schaden auf 50 (SCHNÜRER) bis 175 Millionen Dollar (HARMON) geschätzt. Nach BARNES betragen die Opfer, die der Abortus beim Rinde erforderte, in Pennsylvania 1925 5 und 1930 10 Millionen Dollar; in den Vereinigten Staaten von *Nordamerika* 1925 100 und 1930 250 bis 300 Millionen Dollar. LAJA berechnet den jährlichen Schaden des ansteckenden Verkalbens in *Estland* auf 2 Millionen estnischer Kronen.

Beim *Schwein* ist der durch den infektiösen Abortus bedingte Schaden im allgemeinen sehr gering, dafür aber in USA. der sanitäre entsprechend größer (S. 331). Nach HOWARTH und HAYES warfen 29 positiv reagierende Sauen im Durchschnitt 6,48 Stück lebende und 2,64 Stück tote Früchte. Bei 19 negativ reagierenden Sauen betragen die Würfe im Durchschnitt 6,54 lebende und 2,21 tote Früchte.

Die *Einschleppung* in die Bestände erfolgt in der Regel durch neuangekaufte, latent infizierte trächtige Kühe. Während früher vorwiegend Bullen zur Blut-auffrischung neu eingestellt wurden, greift die Einführung trächtiger Zuchtkühe und Färsen immer mehr um sich und erhöht damit die Einschleppungsgefahr ganz wesentlich. Auch durch gemeinsamen Weidegang (Genossenschaftsweiden

usw.) mit Tieren aus Abortsubbeständen kann eine Übertragung auf Tiere gesunder Ställe und damit eine Einschleppung in unverseuchte Bestände erfolgen. Schließlich kann sie auch durch Magermilch und andere Molkereiabfälle aus Sammelmolkereien verursacht werden; für diese ist, soweit sie als Futtermittel verwendet werden, zwar die Pasteurisierung gesetzlich vorgeschrieben, sie wird aber oft genug, wie es die Feststellungen auf S. 375 zeigen, nicht mit der erforderlichen Gewissenhaftigkeit durchgeführt.

Der Seuchenverlauf. Die ersten Fälle von Verkalben werden oft nicht richtig erkannt und meist anderen Ursachen zugeschrieben. Erschwerend kommt hinzu, daß Kühe mit Abortusbacillen infiziert sein können, ohne zu abortieren. Solche Abortusbakterienträger können vom Landwirt natürlich nicht erkannt werden, scheiden aber bei der Geburt mit Fruchtwasser, Nachgeburt und Lochien große Mengen Abortusbakterien aus und geben somit reichlich Gelegenheit zur Neuinfektion. Nach dem ersten Fall nimmt die Seuchenkurve, wenn der Abortus nicht energisch bekämpft wird, in der Regel einen steilen, sich über Jahre erstreckenden Anstieg. Die Kurve flacht im weiteren Verlauf allmählich ab und sinkt schließlich in den folgenden Jahren ab, ohne aber die Nulllinie wieder zu erreichen (CLARK, HUDDLESON und SMITH). Bei den chronischen, verschleppten Stallseuchen pflegen vor allem Färsen und die aus unverseuchten Beständen zugekauften Kühe zu verkalben, während die älteren stalleigenen Kühe meist austragen.

Nicht alle Verkalbefälle sind, wie dies schon auf S. 328 hervorgehoben wurde, auf eine BANG-Infektion zurückzuführen. Die ursächliche Beteiligung der Abortusbakterien beim Verwerfen schwankt nach KLIMMER (1) zwischen 40 und 80% und dürfte im Mittel 65% betragen. Verhältnismäßig selten, in etwa 40% der Fälle, sind BANGsche Bakterien nachzuweisen, wenn nur ein Fall von Verkalben in einem Bestand auftritt, bei sporadischen Abortusfällen steigt der Prozentsatz auf etwa 55 und bei seuchenhaften auf etwa 80%. Im Durchschnitt gibt WETZEL die Zahl der BANG-Abortusfälle mit 50—65% der Verkalbefälle an, LÜTJE mit 50%, JENSEN mit 58—60%, THOMSEN mit 42—43%, KLARIN mit 48—56%, SMITH mit 57% und LIENHARDT, KITSELMAN sowie SAWYER mit 35% an.

Zur *Feststellung des infektiösen Abortus* verwendet man in frischen Verkalbefällen die *Nachgeburt* und den *Fetus*, indem man durch die mikroskopische (S. 332), kulturelle (S. 337) und serologische (S. 406) Untersuchung, sowie durch den Tierversuch (S. 390) die Ursache des Verwerfens ermittelt. Stehen Nachgeburt und Fetus in einem verwendbaren Zustand nicht zur Verfügung, so ist das *Blut* der betreffenden Tiere auf seinen Gehalt an *Agglutininen* und *Amboceptoren* zu prüfen. In der Praxis beschränkt man sich meist auf die schnell durchführbare Agglutination. Da aber in chronischen Fällen die Agglutination zuweilen versagt, sollte wenigstens bei negativem Ausfall der Agglutination die Komplementbindung mit durchgeführt werden. Die in Deutschland gebräuchliche Technik dieser serologischen Verfahren hat sich seit 1914, als ich im ersten Band dieser Ergebnisse ausführlich hierüber berichtete, nicht wesentlich geändert, so daß ich an dieser Stelle auf meine früheren Mitteilungen verweisen kann.

Zur *Agglutination* verwendet man als *Antigen* eine mit einem Konservierungsmittel (z. B. 0,5% Phenol) versetzte Abortus-Bakterienaufschwemmung. Viel-

fach wird die Verwendung mehrerer gut agglutinabler Abortusstämme empfohlen. Nach CENIÉ und TODOROFF sollen zwar lebende Bakterien eine stärkere Agglutination geben, als durch Konservierungsmittel oder Erhitzen abgetötete, aber bei den wiederholt festgestellten Laboratoriumsinfektionen (S. 369) mit BANG-Bakterien ist den namentlich durch Konservierungsmittel vorsichtig abgetöteten Bakterien der Vorzug gegeben, ganz abgesehen davon, daß man meist genötigt ist, das Antigen vorrätig zu halten und schon aus diesem Grunde die Bakterienaufschwemmung konservieren muß. Außerdem steht noch keineswegs fest, daß der Zusatz von Konservierungsmitteln die Agglutination ungünstig beeinflussen muß; im Gegenteil heben HUDDLESON und andere Autoren ausdrücklich hervor, daß dies nicht der Fall ist. Nach den Untersuchungen von HENRICSSON ist es gleichgültig, ob das Antigen aus bovinen oder humanen Abortusstämmen hergestellt wird. Mit einem Zusatz von 0,1% Formalin konservierte Antigene geben öfters unspezifische Reaktionen als die 5 Minuten strömendem Wasserdampf ausgesetzten und hierauf mit 0,5% Phenol konservierten „gekochten“ Antigene, mitunter ist aber die Beurteilung der Ergebnisse bei letzteren schwieriger als bei den Formalinantigenen. STARR bevorzugt erhitze Antigene in 8%iger Kochsalzlösung.

Tabelle 14a.

Der positive Grenzwert beträgt			
<i>1. beim Rind (S. 404):</i>			
nach WALL	} 1: 20	nach REINHARDT u. GAUSS	} 1:100
„ HOLTH		„ STOCKMAN	
„ GRINSTEDT	1: 30	„ ZWICK u. ZELLER	} 1:120
„ LEUTHOLD	1: 40	„ BRÜLL	
„ BIRCH (1932)	1: 40	„ BERENZ	} 1:200
„ BELFANTI	} 1: 50	„ SCHUMANN	
„ DETRE u. ROHONYI		„ DETRE u. ROHONYI	} 1:400
„ MCFADYEAN u. STOCKMAN		„ LENTZ (1932)	
„ SCHULZ, W.		„ HEYDT	} 1:500
„ SMILLIE, LITTLE u. FLORENCE		„ DALKIEWICZ	
„ POHLE	} 1: 60	„ ROSE	
„ STAZZI		1: 66 (100)	<i>2. beim Schwein:</i>
„ TROLLDENIER	} 1: 80	nach JOHNSON u. HUDDLESON	1: 25
„ CARPENTER		1: 80	„ WEETER
„ BIRCH u. GILMAN	} 1: 100	„ MARCIS	
„ EHRLICH		1: 100	<i>3. beim Pferd:</i>
„ KLOUBOK	} 1: 100	nach KRISTENSEN (1928)	über 1: 50
„ BONGARDT		1: 100	„ FONTAINE u. LÜTJE
„ HUTYRA	} 1: 100	„ MAKKAWEJSKY (1931) u. Mitarbeiter	1:100
„ POPPE		1: 100	„ VAN DER HOEDEN (1932)
„ LERCHE u. LORENZEN		„ SCHOOP	1:200
		„ LEIPERT	1:200

Das *Untersuchungsserum* wird meist in aktivem Zustand benutzt; inaktivierte sowie hämolytische Seren liefern die gleichen Ergebnisse. Bei der Dauerpasteurisierung der Milch ($\frac{1}{2}$ Stunde 63—65°) werden die Molkenagglutinenen nicht zerstört. Das Zentrifugieren der Proben vor dem Ablesen läßt das Resultat deutlicher hervortreten und kürzt den Aufenthalt im Brutofen von

etwa 24 Stunden auf 3 Stunden ab. Da zuweilen paradoxe Agglutination auftritt, soll man die Sera nicht nur mit dem positiven Grenzwert ansetzen, sondern darüber hinaus auswerten.

Der *positive Grenzwert* wird von den einzelnen Autoren recht verschieden angegeben (Tabelle 14a). Heute nimmt man beim Rind meist eine vollständige Agglutination bei einem Serumzusatz von 1 : 100 als positiven Grenzwert an.

Über die Zeit, die zum Auftreten positiver serologischer Werte erforderlich ist, gibt Tabelle 15 einen Überblick.

Tabelle 15.

Autor	Infektionsmodus	Auftreten von Antikörpern im Blut nach der Infektion
ZWICK und ZELLER	intravenöse Infektion	3 Tage
HOLTH (1911)	„ „	4 Tage
	subcutane Infektion	8 Tage (Amboceptor)
		3 Tage (Agglutinin)
KRAGE		8—14 Tage
ZWICK (1925)		7—21 Tage
THOMSEN	Fütterungsinfektion	10—12 Tage
	vaginale Infektion	14 Tage
GÖTZE und MÜLLER	Fütterungsinfektion	22—90 Tage
HENRICSSON und LINDSTRÖM (mitgeteilt v. HENRICSSON)	„	(1½ Wochen (Agglutination)) (3½ Wochen (Komplement- bindung))
PRÖSCHOLDT (1932)	natürliche Infektion	44—180 Tage

Beim Meerschweinchen hängt das Auftreten der Agglutinine nach den Untersuchungen von K. FISCHER vom Keimgehalt des Infektionsmaterials ab. Nach der Verimpfung von mindestens 12 Millionen BANG-Bakterien traten die Agglutinine frühestens am 5. Tage und von mindestens 1200 Bakterien am 26. Tage auf. Für die Infektion sind mindestens 1200 Bakterien notwendig.

Die *Molkenagglutination*, ihr diagnostischer Wert und ihre Verwendung zur Ermittlung der Ausscheidung von BANG-Bakterien mit der Milch ist auf S. 385 bis 389 behandelt worden.

In Amerika hat die *Schnellagglutination* nach HUDDLESON und ABELL beim Abortus der Tiere und beim undulierenden Fieber des Menschen viel Verwendung gefunden und sich im allgemeinen gut bewährt. Sie bietet dem praktischen Arzt und Tierarzt den Vorteil, das Verfahren leicht selbst durchführen zu können (Zeitersparnis, Unabhängigkeit von der zentralen Untersuchungsstelle usw.). Die Ergebnisse der Schnellagglutination stimmen nach PALMER und BERKER in 97,5% der Fälle mit denen der üblichen Langsamagglutination überein. Die positiven Ergebnisse sind bei der Schnellagglutination etwas größer. Nach GWATKIN versagte die Schnellagglutination bei 10 positiven Seren und war positiv bei 6 negativen (zusammen bei 16 Seren von 284 Proben = 5,6%). Nach DONHAM und FITCH bietet die Schnellagglutination gegenüber der Langsamagglutination im Laboratorium keine Vorteile.

Ausführung: Als *Antigen* dient eine Aufschwemmung von 72stündigen Kulturen eines gut agglutinablen Abortusstammes auf Rinderleberagar in 12% iger

Kochsalzlösung mit 0,5% Phenol. Die Aufschwemmung wird zunächst möglichst dicht hergestellt und durch eine dünne Lage entfetteter Watte filtriert. Zu 100 ccm Antigen wird 0,01 ccm ges. wässrige Lösung Gentianaviolett hinzugesetzt, über offener Flamme in Becherglas 10 Min. langsam gekocht, erneut durch dünne Wattelage filtriert, sodann schnell abgekühlt und auf p_H 6,8 eingestellt.

Ferner werden gebraucht: 1 Tropfpipette aus dickwandigem Glasrohr von 0,3 cm Durchmesser (1 Tropfen = 0,03 ccm), 1 Glasplatte aus doppelt dickem Fensterglas (17,5:65 cm), durch Einritzen in 26mal 5 Quadrate von je 2,5 cm Seitenlänge geteilt; 1 Kasten 65 cm lang, 25 cm breit und 15 cm hoch, oben in einer Breite von 7,5 cm an einer Längsseite verdeckt. Der Kasten ist innen mit Ausnahme der Flächen unterhalb des schmalen Deckels (diese weiß) schwarz angestrichen. 2 Glühbirnen mit Schalter und Zuleitung; die Birnen werden unterhalb des 7,5 cm breiten Deckbrettes angebracht.

Einstellung des Antigens:

A :	unverdünntes Antigen			
B :	0,5	„	+ 0,1	12% NaCl-Lösung
C :	0,5	„	+ 0,2	„
D :	0,5	„	+ 0,3	„
E :	0,5	„	+ 0,4	„
F :	0,5	„	+ 0,5	„ gut gemischt.

Von den Proben A—F wird je 1 Tropfen (0,03 ccm) mit 3 Seren (Titer 1. 1:500 oder 1:1000, 2. 1:25 und 3. negativ) in Mengen von 0,004, 0,01, 0,02, 0,04 und 0,08 ccm auf der Glasplatte angesetzt und mit einem Zahnstocher (je Serum mit einem neuen) beginnend bei der geringsten Serummenge gemischt. Nach etwa 5 Min. (nach DONHAM und FITCH sind 5 Min. noch nicht ausreichend, sie empfehlen 8—10 Min.) wird das Ergebnis abgelesen, wobei das Licht im Kasten angedreht und die Glasplatte mit den Proben leicht vor- und rückwärts geneigt wird. Dasjenige Antigen der Proben A bis F ist brauchbar, das mischt. Nach etwa 5 Min. wird das Ergebnis abgelesen, wobei das Licht im Kasten angedreht und die Glasplatte mit den Proben leicht vor- und rückwärts geneigt wird. Dasjenige Antigen der Proben A bis F ist brauchbar, das mit negativem Serum keine Agglutination, mit Serum mit einem Titer von 1:25 in einer Menge von 0,08 ccm und mit Serum mit einem Titer von 1:500 bzw. 1:1000 in Mengen von 0,004 ccm eine deutliche Agglutination zeigt. Eine Verdünnung des Antigens ist zumeist nicht erforderlich; zu dünne Antigene werden durch Ausschleudern und Abnahme der obenstehenden klaren Flüssigkeit konzentriert. Bei der Untersuchung von Patientenseren, die wie oben mit fallenden Serummengen durchgeführt wird, empfiehlt es sich, stets nur 10 bis 12 Proben auf einmal anzusetzen. Flocken 0,08 ccm Serum nur spurweise aus, so ist das betreffende Serum nicht als positiv zu bewerten. Das Licht ist nur kurze Zeit brennen zu lassen, damit die Proben nicht austrocknen.

Noch einfacher ist die Agglutinationsprobe mit dem *Abortoskop* der Impfstoffgesellschaft Phava Leipzig. Man beschickt kleine Reagensgläser mittels einer beigegebenen Pipette mit einem besonderen Antigen, mißt mit einer Öse, die am Verschlußkork der Reagensgläser angebracht ist, ein Tröpfchen Blut ab, mischt es dem Antigen bei und liest das Ergebnis nach 24 Stunden ab.

Bei der *Komplementbindung* werden verschiedene Präparate als *Antigen* verwendet, so durch Ausschleudern geklärte, etwa 6 Wochen alte Serumbouillonkulturen mit Zusatz von Phenolglycerin (HOLTH, WALL) oder Abschwemmungen von etwa 3—5tägigen Agarkulturen in Carbolkochsalzlösung, die 48 Stunden geschüttelt und dann bis zur Klärung zentrifugiert werden, oder Kochextrakte in Carbolkochsalzlösung. LENTZ (1932) empfiehlt zur Konservierung von Antigen und Hämolyisin Chinosol statt Phenol zu verwenden. GIBBS und RETTGER empfehlen zur Antigenherstellung frisch gezüchtete Stämme.

Das *Untersuchungsserum* pflegt man zuvor zu inaktivieren, was jedoch mindestens entbehrlich, nach THOMSEN sogar nachteilig ist, da bei Verwendung von nicht inaktiviertem Serum mehr positive Sera erfaßt und unspezifische Hemmungen ausgeschaltet werden (EHRlich, KLIMMER, WITTE). Die Dosis des Patientenserums soll wegen seiner etwaigen antikomplementären und Anti-amboceptorwirkung (SURFACE) 0,2 ccm nicht überschreiten.

Als *positiver Grenztiter* für *Rinder sera* bei der Komplementbindung wird angegeben: 0,2 ccm von BONGARDT, REINHARDT und GAUSS, 0,1 ccm von KLIMMER, HANTSCH, LÜTJE, HUTYRA, 0,1 und 0,05 ccm von STAZZI, 0,05 ccm von HOLTH (1911), WALL (1911), POHLE, LERCHE und LORENZEN, 0,02 ccm von HADLEY und BEACH und 0,01 ccm von ZWICK (1911). Beim *Pferd* liegt der positive Grenzwert bei 0,01 ccm.

Über den Einfluß der Impfung auf die serodiagnostische Reaktion sei auf S. 381 f. verwiesen.

Das Auftreten der Antikörper im Blute ist u. a. abhängig vom Zeitpunkt der Infektion, der Menge und Virulenz der eingedrungenen Abortusbakterien. Die Antikörper treten bei Infektion während der Trächtigkeit meist einen Monat, seltener noch früher (bis zu 3 Monaten) vor dem Abortus im Blute auf, und zwar die Agglutinine meist etwas früher als die Amboceptoren. Der Antikörpergehalt des Blutes pflegt etwa 8 Tage nach erfolgtem Abortus am größten zu sein. In dem zeitlichen Auftreten der höchsten Titerwerte treten zahlreiche Abweichungen auf. Nach erfolgtem Abortus hält sich die positive Blutreaktion in der Hälfte der Fälle etwa 4 Monate lang auf gleicher Höhe. Selten erfolgt ein Absinken bereits 1—4 Monate nach dem Verwerfen. Nach 6 Monaten ist der Titer in etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle abgesunken. Ausnahmsweise können sich hohe Werte aber selbst über $2\frac{1}{2}$ Jahre erhalten. Selten erfolgt auf ein bereits eingetretenes Absinken ein erneutes Ansteigen. Die Agglutinine und komplementbindenden Stoffe verschwinden oft gleichzeitig, nicht selten die Agglutinine vor den Amboceptoren (Abb. 1).

Die *Genauigkeit* der *Agglutination* und der *Komplementbindung* ist etwa gleich [EHRlich (1923), HAUPT (1923), GLÖCKNER, HOLTH, HUDDLESON, KLIMMER, MCFADYAN, REINHARDT und GAUSS, SHEATER und MEINELT, STAZZI, SCHUHMAN und HIERONYMI, TROLLDENIER, WALL, WITTE, ZWICK und ZELLER u. a.]. Nach ZWICK (1925) u. a. A. ist die Komplementbindung etwas genauer als die Agglutination. Um höchste Sicherheit zu erzielen, ist bei negativem Ausfall der Agglutination die Komplementbindung durchzuführen (BOERNER und STUBBS, HOLTH, HADLEY und BIRCH, HUDDLESON, KARSTEN, KLIMMER, McALPINE und WHITE, LENTZ, POPPE, RETTGER, KRAGE, WALL, ZELLER, ZWICK u. a.). Eine positive Agglutination und Komplementbindung beweist nur, daß das betreffende Tier mit Abortusbakterien infiziert ist oder war, falls

es nicht mit Abortusimpfstoffen behandelt worden ist. Die positiven Ergebnisse beweisen aber keineswegs, daß das betreffende Tier verkalbt hat oder abortieren wird, denn die Infektion hat nur in 18—50% der Fälle einen Abortus zur Folge [KLIMMER (2)]. Um einen Einblick in die Genauigkeit der serologischen Untersuchungsverfahren zu geben, greife ich aus unseren Ergebnissen einige Beobachtungen heraus.

U. a. gaben von 118 Kühen, die abortiert hatten, 97% positive Agglutination und Komplementbindung, außerdem zeigten 3 positive Agglutination bei negativer Komplementbindung. Von 592 Seren, die sowohl durch Agglutination wie im Komplementbindungsversuch nachgeprüft wurden, zeigten 547 übereinstimmende und 45 (= 7,6%) voneinander abweichende Ergebnisse. Stets beobachteten wir nur geringe Abweichungen in den Ergebnissen beider Methoden.

Der *praktische Wert* der Agglutination, und dasselbe gilt auch von den übrigen serologischen Verfahren, wird vielfach überschätzt. Ein trächtiges positiv reagierendes Tier muß, wie bereits erwähnt, keineswegs abortieren, denn das Verwerfen ist nur ein Symptom der BANG-Infektion, das z. B. nach erfolgtem Durchseuchen auch fehlen kann. Ferner kann eine positive Reaktion auch durch eine vorausgegangene Impfung mit nichtinfektiösen Impfstoffen (z. B. abgetöteten BANG-Bakterien) bedingt sein [bei der Impfung mit infektiösem Material (lebender Kultur) wissen wir nicht, inwieweit diese Impfung von einer Infektion begleitet ist]. Umgekehrt verkalben auch Kühe mit negativen Agglutinations- und Komplementbindungs-werten.

Die *Verkalbefälle mit negativem serologischem Befund* sind zum Teil durch *andere Ursachen* als durch eine BANG-Infektion bedingt und fallen somit den serologischen Untersuchungsverfahren nicht zur Last. Ihre Häufigkeit unterliegt selbstverständlich je nach den Verhältnissen großen Schwankungen, so daß sich allgemeingültige Zahlen hierüber nicht angeben lassen.

Bei einem anderen Teil von Abortusfällen mit negativem serologischen Befund ist die *Blutuntersuchung vor oder kurz nach der Infektion* erfolgt, so daß eine Reaktion noch nicht eintreten konnte (vgl. auch S. 400).

Ferner liegen zahlreiche Beobachtungen [HANTSCHKE, KRAGE, LOTHE, SCHUMANN (1926), LERCHE (1924), KLIMMER u. a.] vor, daß Kühe *in den ersten Tagen nach dem BANG-Abortus serologisch noch negativ reagieren* und erst 8 Tage später eine *positive Reaktion* zeigen. Man geht nicht fehl, wenn man annimmt, daß die Infektion in der Mehrzahl derartiger Fälle oft monatelang zurückliegt. Falls es im Anschluß an die Infektion zur Bildung von Antikörpern gekommen ist, so sind diese allmählich wieder verschwunden (Abb. 1), da, wie auf S. 354 ausgeführt wurde, die Abortusbakterien gleichfalls aus dem mütterlichen Gewebe verschwunden sind und sich zwar eingeschlossen vom mütterlichen Uterus, aber dennoch außerhalb des mütterlichen Gewebes, im Fetus, in der Placenta

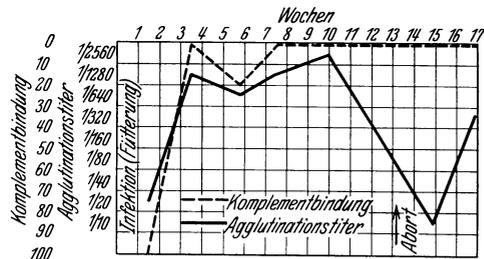


Abb. 1. Die Kurven veranschaulichen die Agglutinations- und Komplementbindungsreaktionen bei einer Kuh, die künstlich (*per os*) mit vom Menschen herrührenden Abortusbacillen infiziert worden ist. Nach HENRICSSON und LINDSTRÖM.

foetalis und im Raume zwischen dieser und dem Uterus angesiedelt, die Zotten der Kotyledonen teilweise zerstört und hierdurch den Abortus verursacht haben. Da die Abortusbakterien sich schon bald nach der Infektion nur außerhalb des mütterlichen Gewebes in den fetalen Gebilden aufhielten, haben sie die Bildung von Antikörpern seitens der Mutter nicht mehr veranlassen können. Bei der Ausstoßung der Frucht sind sie in das mütterliche Gewebe (Uterus) erneut und in größeren Mengen hineingelangt und haben nun zur Bildung von Antikörpern geführt. *Theoretisch* liegt also in diesen Fällen *ein Versagen der Blutuntersuchung nicht vor, wohl aber von praktischen Gesichtspunkten*. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, ist über das Freisein von einer Abortusinfektion erst auf Grund der Untersuchung einer 2—3 Wochen post partum entnommenen Blutprobe zu entscheiden. Auch beim Schwein beobachteten HOWARTH und HAYES, daß der Agglutinationstiter bis zum Ferkeln abfällt und dann wieder ansteigt.

Auch die zu hohe Festsetzung des positiven Grenzwertes muß bei abortusinfizierten Tieren zu Fehlresultaten führen. Anfangs nahm man bei der Agglutination 1 : 50 als positiven Grenzwert an, allmählich wurde er auf 1 : 66, 1 : 100 und von einzelnen Autoren sogar auf 1 : 200 hinaufgeschoben. In jüngster Zeit scheint man den positiven Grenzwert wieder niedriger normieren zu wollen, so gibt ihn BIRCH neuerdings mit 1 : 40 an; andere amerikanische Autoren sprechen schon bei einer Agglutination von 1 : 25 von positiver Reaktion.

Endlich kann es sich bei einem Teil der Verkalbefälle mit negativem serologischen Befund um ausgesprochene *Fehlergebnisse* der *Blutuntersuchung* handeln [CLARK (1931) u. a.]. Nicht bei allen Rindern kommt es im Anschluß an die Infektion zur Bildung von Antikörpern. Die Agglutination und die Komplementbindung geben beim Abortus auch theoretisch nicht zu 100% richtige Ergebnisse. Beide serologische Verfahren gelten im allgemeinen für gleichwertig, so daß die Ergebnisse der einen Methode bis zu einem gewissen Grad die Resultate der anderen kontrolliert und ihre Abweichungen einen Einblick in die Genauigkeit der Verfahren gewährt. In Tabelle 16 sind einige diesbezügliche Angaben zusammengestellt.

Ferner beträgt die Zahl der Fehlresultate bei infizierten Rindern nach LÜTJE bei der Agglutination 5% und bei der Komplementbindung 10% nach WALL bei der Agglutination 5,7% und bei der Komplementbindung 0,9%, nach POPPE sowohl bei der Agglutination und Komplementbindung 19%, nach SCHNÜRER bei beiden Verfahren 3—6%, nach KARSTEN (1924) bei infizierten Tieren 10 bis 15%.

BERENZ (1928) untersuchte in 72 Fällen sowohl das Mutterblut als auch die Uterusabgänge. In 4 Fällen (= 5,5%) ergab die serologische Untersuchung ein negatives Ergebnis bei positivem Ergebnis aus Uterusabgängen. KLIMMER, PRILLWITZ usw. wiesen in der Milch von Kühen mit negativem Blut- und Milchtiter Abortusbakterien nach (S. 379).

Bei Kälbern und Jungrindern versagt die Agglutination besonders oft. Die neugeborenen Kälber reagierender Mütter reagieren oft positiv oder erlangen bei der Aufnahme von positiv reagierender Milch innerhalb von 3 Tagen eine positive Reaktion. Nach Entzug der Milch nahrung schwinden die Agglutinine in kurzer Zeit aus dem Blute der Kälber wieder und sind durch Impfung nicht oder nur sehr schwer zu erzeugen. U. a. teilen GÖTZE und MÜLLER mit, daß sie

einem Kuhkalb vom 27. Tage ab täglich 5—100 ccm, insgesamt 2130 ccm Abortusbouillonkulturen in der Milchtränke gegeben haben. Die Agglutinationsprobe verlief hierauf negativ. Erst als sie dem nun 12 Wochen altem Kalbe 20 ccm lebende Impfstoffkulturen subcutan einspritzten, erhielten sie 14 Tage später einen Agglutinationstiter von 1:200.

Tabelle 16.

Autor	Zahl der untersuchten Proben	Agglutination und Komplementbindung übereinstimmend %	Agglutination + Komplementbindung -	Agglutination - Komplementbindung +	Der Beurteilung zugrunde gelegte Titergrenze	
			%	%	der Agglutination	der Komplementbindung
SCHULZ, W.	99	89	3	8	1:50	0,1 ccm
TROLLENIER	142	91		9	1:50	0,1 ccm
HANTSCHÉ	—	91	3	8	1:50	0,1 ccm
KLIMMER (2)	592	92,4		7,6	1:50	0,1 ccm
LENTZ	863	59,1	16,3	24,6	1:200	
LENTZ	187	74,3	9,1	16,6	1:200	
POPPE	—	81	4	15	1:100	
BERENZ	525	70	15,8		1:100	
			(Rest zweifelhaft)			
WITE	472	96	2	2	1:100	
PRILLWITZ	157	96,9	1,2	1,9	1:100	0,2 ccm

Von 12 Jungrindern im Alter von $\frac{1}{4}$ bis 1 Jahr reagierten auf 5 subcutane Impfungen von insgesamt 150—230 ccm lebenden Abortusimpfstoff in 8 Monaten 6 Rinder agglutinatorisch überhaupt nicht. Das Serum der 6 anderen Tiere agglutinierte anfänglich 1:100—1:1000, aber nach der 3. Impfung fielen die Titer vollkommen ab und traten auch später nicht wieder auf.

Von 18 Jungrindern von 1—2 Jahren reagierte ein $\frac{13}{4}$ Jahr altes Tier auf 4 subcutane Impfungen von insgesamt 130—250 ccm lebende Impfstoffkultur serologisch nicht.

Einzelne Tiere werden nicht positiv (GÖTZE und MÜLLER, BERENZ usw.), andere zeigen bald eine positive, bald eine negative Reaktion. Auch negative Tiere können in den folgenden Wochen verkalben. Steigende Titer zeigen das Infektionsstadium und fallende die Überwindung der Infektion an.

Der praktische Wert der Agglutination zur Feststellung des „Abortus“ beim einzelnen Tier wird durch die Angaben von HUDDLESON und SMITH (1931) und SCHLOTTHAUER sehr lehrreich illustriert. HUDDLESON und SMITH kontrollierten 541 Rinder 8 Jahre lang serologisch und sammelten hierbei die in Tabelle 17 zusammengestellten Ergebnisse.

Über die Ursache des Verkalbens der Kühe mit negativen Agglutinationswerten (1:50 und darunter) liegen zahlenmäßig Angaben nicht vor. Man wird nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß ein beachtlicher Teil der Kühe trotz ihres negativen Titers infolge einer Infektion mit BANGSchen Abortusbakterien verworfen haben. Trifft diese Annahme zu, so spricht der von HUDDLESON und SMITH sowie SCHLOTTHAUER erhobene Befund für eine geringe Genauigkeit der Agglutinationsprobe, die bei einer Tilgung des Abortus auf Grund serologischer Untersuchung um so schwerer ins Gewicht fällt, als sie abortuskranken

Tiere betrifft. Eine allein auf die Agglutinationsprobe gegründete Abortustilgung durch Ausmerzen und Absondern erscheint hiernach wenig aussichtsreich (S. 412). Zur Sicherung der Erfolge ist außerdem jeder Abortusfall genau ätiologisch zu klären (S. 398).

Tabelle 17.

Zahl der Tiere	Agglutinationstiter	Zahl der Abortuskühe		Zahl der Abortusfälle	
			%		%
143	negativ	22	15	25	17,5
151	unvollständig 1:25	39	26	42	28
26	1:25	6	23	6	23
32	1:50	12	37,5	15	47
24	1:100	9	37,5	13	54
165	1:200 und darüber oder zusammenfassend	88	53	136	82
352	1:50 und darunter	79	22	88	22
189	1:100 und darüber	97	51	149	73,5

Nach SCHLOTTHAUER wiesen von 6,3% der abortierenden Kühe negative Agglutination,
 21 % „ „ „ „ einen Titer von 1 : 20
 28,5% „ „ „ „ „ „ „ „ 1 : 50
 und 42,6% „ „ „ „ „ „ „ „ 1 : 100 auf.

Die Blutuntersuchung ganzer Bestände gibt aber einen wertvollen Einblick in den Verseuchungsgrad und damit eine Weisung für die zu ergreifenden Maßnahmen, die in Tilgung oder Impfung bestehen.

In *Rechtsfällen* genügt der Nachweis von Antikörpern im Blute zur Feststellung des Abortus infectiosus BANG nicht (S. 430).

Die *Komplementbindung* dient weiterhin zum *Nachweis von Antigen im Untersuchungsmaterial* (Lochien, Eihäute usw.). HOLTH stellt aus diesem Material ein Kochextrakt her und verwendet es als Antigen. Als spezifisches Antiserum benutzt man hochwertiges Abortusserum. Das Kochextrakt zeigt zuweilen Eigenbindung. Im übrigen gibt aber diese HOLTHsche Versuchsanordnung zuverlässige Ergebnisse (THOMSEN) und wird in Dänemark bei der amtlichen Untersuchung von Abortusmaterial verwendet (C. O. JENSEN 1928). Über Konservierung des Materials mit Chloroform sei auf S. 333 verwiesen.

Die *Konglutination* eignet sich nach REESER nicht zur Feststellung des Abortus beim Rind, das gleiche gilt auch von der *SACHS-GEORGISCHEN REAKTION* (LERCHE) und der *Ballungsreaktion* nach MÜLLER (EHRlich 1928). Dagegen soll das *Dyalisierverfahren* nach ABDERHALDEN zuverlässige Ergebnisse liefern (KATZ); es kommt aber bei seiner schwierigen Ausführung gegenüber der Agglutination und Komplementbindung für praktische diagnostische Zwecke nicht in Frage. Das gleiche gilt auch von der *Präcipitation*. Wie POHLE festgestellt hat, ermöglicht die Präcipitation zwar eine sichere Diagnostik, ist in dieser Richtung also der Agglutination und der Komplementbindung ebenbürtig, sowie sehr leicht durchführbar und gibt hinlänglich eindeutige Ergebnisse, aber die Herstellung eines hinlänglich spezifischen und hochwirksamen Antigens ist hier ganz außergewöhnlich schwierig. Wenn auch, wie POHLE gezeigt hat, diese

Schwierigkeit zu beheben ist, so bleibt sie trotzdem für den täglichen, praktischen Gebrauch der Präcipitation noch derart groß, daß die Präcipitation, wenigstens vorläufig, praktisch keine Verwendung findet.

Die *Lipoidbindungsreaktion* nach MEINICKE ist sowohl in der üblichen Versuchsanordnung als auch in der dritten Modifikation zur Feststellung des Rinderabortus nicht geeignet (DEHNER und LENTZ), gibt aber in der von MENCK *abgeänderten Ausführung* nach SCHLATHÖLTER, SACHWEH u. a. brauchbare Ergebnisse. Dagegen gibt WITTE an, daß die Originalmethode nach MEINICKE der von MENCK angegebenen Modifikation überlegen ist. SCHLATHÖLTER beobachtete, daß 3 Kühe, die verkalbten, positive Lipoidbindung gaben. Von 148 Seren deckte sich das Agglutinations- und Lipoidbindungsergebnis in 99 Fällen (= 67%), in 5 Fällen (= 3%) war die Agglutination positiv, aber die Lipoidbindung negativ und in 35 Fällen (= 24%) war das Verhalten umgekehrt. Nach LENTZ (1932) gaben von 187 Seren 74 Proben = 40% mit der Agglutination, Komplementbindung und Lipoidbindung (Klärungsreaktion nach MENCK) übereinstimmende Ergebnisse, 12 Proben (6%) gaben nur Agglutination und Komplementbindung, 13 Proben (7%) Agglutination und Lipoidbindung, 17 Proben (= 9%) nur Komplementbindung und Lipoidbindung, 4 Proben (= 2%) nur Agglutination, 14 Proben (= 7,5%) nur Komplementbindung und 53 Proben (= 28,5%) trotz wiederholter Untersuchung nur Lipoidbindung. LENTZ bezeichnet letztere als Fehlresultate der Lipoidbindung. Die Reaktion ist in hohem Maße von Menge und Beschaffenheit des Antigens abhängig. Das *Antigen* ist aus möglichst zahlreichen Abortustämmen herzustellen, mit Chinosol (LENTZ) oder Phenol (SCHLATHÖLTER) zu konservieren, tunlichst frisch zu verwenden und bis dahin kühl und dunkel aufzubewahren. Die Reaktion selbst ist einfach durchzuführen.

Die Abortusklärungsreaktion nach MENCK verläuft folgendermaßen. An den Komplex Abortusamboceptor des Patientenserums und Abortusantigen binden sich Organlipoide und führen zur Lipoidflockung.

Ausführung: Die zu untersuchenden *Patientensera* sollen vollkommen klar und möglichst frisch sein. Leicht hämolytische Sera können noch verwendet werden, dagegen sind stärker hämolytische ungeeignet. Carbolsäurezusatz kann leicht hemmend wirken. Die Sera sind nicht zu inaktivieren.

Als *Antigen* wird der bei der Komplementbindung übliche Bakterienextrakt von tunlichst hohem Titer benutzt, und zwar in der doppelten Menge, die das Komplement bindet. Als Konservierungsmittel kann Carbolsäure oder Chinosol dienen. Als gut brauchbar hat sich der erprobte Bakterienextrakt nach FLEISCHHAUER bewährt, der unter dem Namen „Abortigen“ von dem Bakteriologischen Institut der Landwirtschaftskammer Berlin abgegeben wird.

Ferner wird M.T.R.-Syphilisextrakt „schwach“ (zu beziehen von der Adlerapotheke in Hagen/Westfalen) benötigt. Nach $\frac{1}{4}$ stündiger Erhitzung im Wasserbad auf 56° von einerseits 1 ccm M.T.R.-Extrakt und andererseits 14 ccm des mit 1%iger Kochsalzlösung verdünnten Abortusantigens (Dosis s. o.; nach Zusatz der Kochsalzlösung kräftig durchmischen), gießt man die Antigenverdünnung langsam in das M.T.R.-Extrakt. Nach 3—4maligem Durchmischen kommt das Gemisch zum Nachreifen nochmals auf 3—5 Minuten in das auf 56° angewärmte Wasserbad. Hierauf wird es durch Fließpapier filtriert und auf 50 ccm der milchig trüben und sehr schwach durchsichtigen Mischung zur

Erleichterung der Ablesung mit 0,015 g Viktoriablau versetzt. Mit diesem Reagens geben positive Sera unter Klärung und Entfärbung der Flüssigkeit einen intensiv blauen Bodensatz, während negative Sera die Flüssigkeit unverändert blaugrünlich und opaleszierend lassen, ohne daß Bodensätze auftreten. Bei der *Untersuchung von Patientenserum* gibt man zu 0,2 ccm Serum 1 ccm Reagens. Nach kurzem Durchschütteln werden die beschickten Röhrchen auf etwa 2—3 Stunden im Brutschrank bei 37° und hierauf 16—20 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und dann das Ergebnis abgelesen.

Die *allergischen Reaktionen* haben in der Diagnostik des Rinderabortus eine praktische Bedeutung nicht erlangt, während bekanntlich die cutane Reaktion zur Erkennung des undulierenden Fiebers beim Menschen nützlich leistet.

Die *thermische Reaktion* wurde wohl zuerst von B. BANG auf ihre diagnostische Leistungsfähigkeit untersucht, aber als durchaus unsicher verworfen. Ähnlich fiel auch die Prüfung von MCFADYEAN und STOCKMAN aus. Dennoch empfiehlt O. SCHREIBER diese Reaktion mit seinem Abortin. Die Nachprüfungen von TROLLDENIER, BRÜLL, HINDERSON, ZWICK und ZELLER usw. ergaben aber, daß die thermische Reaktion mit Abortin keinerlei praktische Bedeutung besitzt. Später versuchten ZWICK, K. F. MEYER und HARDENBERGH gereinigte Präparate herzustellen, die bei intravenöser Anwendung brauchbar sein sollen, aber auch sie haben eine praktische Bedeutung nicht erlangt.

Die *Intracutanreaktion* ist nach den Untersuchungen von W. SCHULZ, RUDOLF, ZELLER usw. beim RIND praktisch wertlos. Dasselbe gilt auch von der *Conjunctivalreaktion* (HANTSCH, WIRTH, ZELLER), und der *Intrapalpebralprobe* (ZELLER) beim Rind. Dagegen gibt 0,1 ccm einer 6 Wochen alten, auf $\frac{1}{10}$ eingedampften und mit 0,5% Phenol konservierten Bouillonkultur bei einer Verdünnung 1:3 bei abortusinfizierten *Meerschweinchen* eine diagnostisch verwertbare *Intracutanreaktion* (STROEM usw.). Vielfach verenden die so behandelten Meerschweinchen in 24 Stunden (BRÖDNER). Die *Intracutanreaktion* mit einer stark verdünnten Aufschwemmung abgetöteter BANG-Bakterien findet beim *Menschen* diagnostische Verwendung. Außer örtlicher, vielfach schmerzhafter Reaktion tritt jedoch oft auch Fieber bis zu 40° auf (SCHNÜRER, GIORDANO, HABS, VAN DER HOEDEN, POPPE (1930), URBACH u. a.). Beim *Pferd* gibt nach VAN DER HOEDEN die *Augenprobe* mit einer dicken Aufschwemmung einer 48stündigen Agarkultur in physiologischer Kochsalzlösung, die längere Zeit auf 60° erhitzt und mit gleichen Teilen Glycerin versetzt wurde, bei 7 BANG-infizierten Pferden deutliche Reaktion, während 13 Kontrollpferde nicht reagierten. Die Reaktion beginnt 6—9 Stunden nach Instillation und ist meist nach 24 Stunden spurlos verschwunden. Sie besteht nach 14 Stunden in einer Rötung und Schwellung der Conjunctiva, sowie in einer eitrigen Exsudation. Ferner zeigen infizierte Pferde auf die subcutane Einspritzung einer Aufschwemmung von abgetöteten Abortusbakterien eine 2 Tage lang dauernde *Fiebersteigerung* um $1\frac{1}{2}$ —2°, sowie eine starke schmerzhaft *lokale Reaktion*, die oft zu eitriger Einschmelzung führt.

Zur *Bekämpfung des Abortus der Tiere* bedient man sich teils hygienischer Maßnahmen, teils der Impfung und teils beider Gruppen von Tilgungsverfahren.

Die *hygienischen Maßnahmen können eingeteilt werden* in 1. in Maßnahmen gegen die Einschleppung des Abortus in noch unverseuchte Bestände und

2. in Maßnahmen zur Sanierung bereits verseuchter Bestände. Auch beim Abortus gilt der alte Grundsatz der Hygiene, vorbeugen ist besser als heilen, den schon VEGETIUS klar aussprach und in folgende Worte faßte: „Melius enim est, diligenti studio custodire sanitatum, quam aegritudinibus praestare remedia“.

Um den Schutz noch unverseuchter Bestände gegen die Einschleppung des Abortus durchzuführen, ist ein häufiger Wechsel im Viehbestand tunlichst zu unterlassen und der Viehbestand möglichst durch eigene Aufzucht zu ergänzen. Die neuangekauften Tiere sind in einem getrennten Stall unterzubringen und, soweit durchführbar, von einem besonderen Personal, das mit den anderen Rindern (und Schweinen) nicht in unmittelbare oder mittelbare Berührung kommt, zu versorgen. Die neuangestellten Tiere sind der Blutuntersuchung zu unterziehen; positiv reagierende sind zurückzuweisen. Um bei der Rückgabe keine Schwierigkeiten zu haben, ist das Rückgaberecht vor dem Kauf schriftlich festzulegen. Die Blutuntersuchung ist bei den negativ reagierenden Tieren nach 3 Wochen zu wiederholen. Um möglichst sicher zu gehen, käme noch eine weitere Blutuntersuchung etwa 8—14 Tage nach dem nächsten Abkalben in Frage, denn es hat sich gezeigt, daß dann latente Infektionen oft in ein akutes Stadium übergehen und frühere negative serologische Reaktionen bei bestehender Infektion positiv werden (S. 403). Diese hygienisch recht wertvolle Blutuntersuchung nach der Geburt bereitet sicher sehr große wirtschaftliche Schwierigkeiten, die aber gegenüber einem Seuchengange gering zu veranschlagen sind. Die neuangekauften Tiere haben bis zum Abschluß der Blutuntersuchungen im Quarantänestall zu verbleiben. Nur serologisch negative Tiere sind in den gemeinschaftlichen Stall aufzunehmen. In gleicher Weise, wie mit den neuangekauften Tieren, ist auch mit den Rindern des eigenen Stalles zu verfahren, die auf Transporten, Märkten, Ausstellungen, Weiden (Gemeinde- und Genossenschaftsweiden) mit anderem, möglicherweise infiziertem Vieh zusammengekommen sind. Zur Eindämmung des Abortus ist die Aufnahme von Rindern auf Genossenschafts- und Pensionsweiden usw. vom negativen Ausfall der Blutuntersuchung abhängig zu machen.

Ein besonderer *Abkalbestall* ist für sowohl annehmbar noch unverseuchte als auch bereits angesteckte Bestände einzurichten. Beim Abortus und bei scheinbar normalen Geburten¹ abortusinfizierter Kühe kommt es zu einer massenhaften Ausscheidung von Abortusbakterien mit dem Fruchtwasser, der Nachgeburt und den Lochien. Ferner setzt das infizierte Kalb mit dem Kot Abortusbakterien ab. Hierdurch werden die übrigen Stall- und Weidegenossen einer hochgradigen Ansteckungsgefahr ausgesetzt. Um diese hauptsächlichste Ansteckungsquelle für die anderen Tiere möglichst auszuschalten, sind alle Kühe vor Ablauf der Trächtigkeit bzw. bei den ersten Anzeichen der nahenden

¹ Die Ausscheidung von Abortusbakterien mit der Nachgeburt bei rechtzeitig gebärenden infizierten Kühen scheint nach den Untersuchungen von GWATKIN (1932) entgegen der allgemeinen Ansicht nur gering zu sein. GWATKIN fand Abortusbakterien in der Nachgeburt von rechtzeitig gebärenden Kühen bei folgenden Agglutinationstitern:

2 Kühe mit Bluttitel	1 : 50	in Nachgeburt Abortusbakterien nicht nachgewiesen;
12 „ „ „	1 : 100	„ 2 Nachgeburten Abortusbakterien;
3 „ „ „	1 : 250	„ keiner Nachgeburt Abortusbakterien,
4 „ „ „	1 : 500	„ „ „ „ „
15 „ „ „	1 : 1000	„ 3 Nachgeburten Abortusbakterien nachgewiesen.

Geburt, mag diese vorzeitig oder rechtzeitig erfolgen, aus dem gemeinsamen Stall bzw. von der gemeinsamen Weide zu entfernen und in einen besonderen Abkalbestall zu verbringen. Ist die Frucht tot, so ist sie, wie dies *stets* auch mit der Nachgeburt zu geschehen hat, tief zu vergraben oder zu verbrennen und nicht auf die Düngerstätte zu werfen. Das Muttertier verbleibt mit dem Kalb bis zum Aufhören jeglichen Ausflusses aus den mütterlichen Geschlechtsorganen im Abkalbestall. Hierauf kann das Muttertier nach der Desinfektion des Wurfes, Schwanzes und der Hinterbeine einschließlich der Klauen in den gemeinsamen Stall bzw. auf die gemeinsame Weide zurückgebracht werden. Das Kalb ist im Kälber- bzw. Jungviehstall einzustellen. Der Stand des Abkalbestalles ist hierauf sofort gründlichst zu reinigen, mit heißer Sodalösung zu scheuern und mit dicker, aus frisch gelöschtem Kalk hergestellter Kalkmilch zu streichen. Nach dem Austrocknen ist der Stand neu beziehbar.

Hat man das Kalben oder Verwerfen der Kühe im gemeinsamen Stalle oder auf gemeinsamer Weide nicht rechtzeitig bemerkt, so sind die Tiere noch nachträglich baldigst in den Abkalbestall zu bringen. Ihr Standplatz im Stall und dessen Umgebung, sowie die Jaucherinnen sind gründlichst zu reinigen und wie auch die infizierten Weidestellen (Fundort der Nachgeburt usw.) zu desinfizieren.

Infizierte *Bullen* können im Stall Abortusbakterien mit dem Samen ausscheiden und verbreiten. Serologisch positive Bullen dürfen höchstens für infizierte Tiere benutzt werden. Klinisch kranke Bullen mit Erkrankung der Samenblase oder der Hoden sind von der Zucht auszuschließen. Die Bullen sind am besten von der Herde getrennt zu halten und sind nur zum Decken der eigenen Kühe zu verwenden, sofern die Unverdächtigkeit der anderen Rinder nicht festgestellt ist. Den Genossenschaftsbullen sind die Haare am Praeputium kurz zu schneiden, ferner ist ihnen nach jedem Deckakt Penis und Präputium mit einem milden Desinfektionsmittel zu reinigen. Der *Deckakt* ist an einem „neutralen“, d. h. anderen Kühen nicht zugängigen Ort vornehmen zu lassen. Um eine etwaige Verschleppung von Abortusbakterien mit dem Samen infizierter Bullen zu verhindern, soll die frisch belegte Kuh einige Zeit an einem für weibliche Zuchttiere unzugängigem Ort gehalten werden. Erst nach Desinfektion der Wurfgegend zwecks Vernichtung der im vielleicht abgeflossenen Samen enthaltenen Abortusbakterien wird die Kuh in den gemeinsamen Stall zurückgebracht. Nach dem negativen Ausfall der Versuche von SCHROEDER (1922), SCHROEDER und COTTON (1917), COTTON (1919), ROBINSON, SIMMS und MILLER, HADLEY und OSBORNE, sowie THOMSEN (1928), den Abortus durch vaginale bzw. intrauterine Infektion auf Kühe und Ziegen zu übertragen, pflegt man der Deckinfektion keine Bedeutung mehr beizumessen. Es ist das nicht ganz richtig, denn erstens liegen in dieser Richtung auch positive Erhebungen, so von MCFADYEAN, SHEATER und MINETT (1913), RETTGER, WHITE und CHAPMANN vor. Ferner sprechen auch verschiedene Beobachtungen aus der Praxis für die Möglichkeit der Deckinfektion (BARENDREGT, GÖTZE und MÜLLER u. a.). Schließlich ist aus der Tatsache, daß die Abortusbakterien durch die äußere Haut (S. 367), die Conjunctiva (S. 367), äußeren Wunden (S. 368) und die Verdauungsschleimhaut infizieren können, zu vermuten, daß sie auch durch die Schleimhaut der Vagina und des Uterus eindringen können. Namentlich durch Verletzungen der Geburtswege, wie sie in erster Linie bei

jungfräulichen Tieren am Hymen usw. vorkommen, dürften doch wohl geeignete Infektionspforten geschaffen werden. Die zahlreichen erfolgreichen anderweitigen Übertragungsversuche auf nichttragende Färsen und Bullen müssen uns von der vorgefaßten Meinung, daß nur trächtige Rinder infiziert werden können, wieder freimachen, wenn auch trächtige Tiere besonders leicht zu infizieren sind. Die günstige Ansiedlungsmöglichkeit im Uterus beginnt etwa 5—6 Wochen nach der Befruchtung.

Um eine Abortusübertragung durch das *Melken* zu verhüten, haben sich die Melker vor dem Melken jeder einzelnen Kuh die Hände zu waschen und die kranken, infizierten und verdächtigen Kühe zuletzt zu melken.

Die *Milch* auch von abortuskranken Kühen, bzw. Ausscheidern kann an die Kälber verfüttert werden; die Kälber sind für eine Abortusinfektion nicht empfänglich. Da aber die Abortusbakterien den Verdauungskanal lebensfähig passieren und somit durch den Kälberkot verstreut werden, sind die *Kälber* in einem besonderen Kälber- bzw. *Jungviehstall* zu halten. Ferner verstreuen gegebenenfalls auch Kälber, die an Abortuspneumonien erkrankt sind, BANG-Bakterien mit dem Lungenauswurf. Infizierte Kälber können den Abortus in freie Bestände einschleppen.

In vielen Gegenden ist es Brauch, die Rinder zeitweilig *auf* die *Düngerstätte* zu *treiben*, um den Dünger zur Erhöhung seiner Düngerwirkung festtreten zu lassen. Es ist das nicht zu billigen. Die Tiere sind vielmehr von der Düngerstätte fern zu halten.

Schließlich ist zur Verhütung der Abortuseinschleppung durch die Milch und Molkereiabfälle auf eine genaue Befolgung der gesetzlichen Bestimmungen über die *Erhitzung* von als Futtermittel verwendeter *Magermilch*, *Molke* usw. in *Sammelmolkereien* hinzuwirken, wie sie namentlich zur Bekämpfung der Tuberkulose erlassen sind. Milchinfektionen sind bei Rindern nicht selten. Schließlich hat die gemeinsame Benutzung von Tränkstellen, Wegen und Triften zur Verschleppung des infektiösen Abortus Anlaß gegeben. Schließlich kann die Seuche auch durch Personen mit ihren Händen (Hilfeleistung bei Geburten), Kleidung und Schuhwerk übertragen werden (PRÖSCHOLDT 1932).

Auch in annehmbar unverseuchten Beständen empfiehlt es sich vorgenannte Maßnahmen durchzuführen. Es ist im täglichen Leben nur zu leicht möglich, daß ein infiziertes Tier in einen bisher abortusfreien Bestand unerkannt hereingebracht wird und vor der Feststellung des Abortus Massenansteckungen verursachen kann. Die Blutuntersuchung und besonders die Agglutination ist ungenauer als meist angenommen wird (S. 403), und man wird gut tun, sich nicht allein auf die Sicherheit dieses Verfahrens zu verlassen, sondern jeden Fall von Verwerfen und Frühgeburt ätiologisch zu klären und die Nachgeburt auch bei scheinbar normalem Abkalben einer genauen Durchsicht zu unterziehen. Die genannten hygienischen Maßnahmen sind aber ganz besonders streng durchzuführen, wenn der *Abortus bereits in einen Bestand eingeschleppt ist*. Um die Ausbreitung des Abortus kennen zu lernen und danach die geeignetsten Maßnahmen gegen diese Seuche zu ergreifen, ist es recht zweckmäßig, den ganzen Bestand einer Blutuntersuchung zu unterziehen und diese Untersuchung bei den serologisch negativ reagierenden Tieren etwa 4 Wochen später (und 14 Tage nach dem Verkalben) zu wiederholen. Ferner ist erst recht auch in diesen Beständen jede Nachgeburt auf etwaige für Abortus sprechende

Veränderungen durchzusehen bzw. bakteriologisch (S. 332) und serologisch (S. 406) zu untersuchen. Kühe, die verkalbt oder die Nachgeburt zurückgehalten haben, oder eine krankhaft veränderte Nachgeburt hatten, sind mindestens 12 Wochen vom Deckakt fernzuhalten. BIRCH empfiehlt die *reagierenden Tiere von der Zucht auszuschließen*. Da auch bei dem normalen Abkalben reagierender Kühe Abortusbakterien mit den Fruchtwässern, Lochien und mit der Nachgeburt entleert werden können (vgl. Fußnote auf S. 409), ist diese Forderung einleuchtend. Vielleicht strebt BIRCH mit dieser Forderung gleichzeitig die Aufzucht widerstandsfähigerer Nachkommen an.

Erweist sich bei der Blutuntersuchung nur ein geringer Prozentsatz (weniger als 10%) als infiziert, und ergänzt sich der Bestand mindestens ganz vorwiegend durch eigene Aufzucht, so dürfte die sofortige Abschaffung, d. h. Abschachtung oder Verkauf unter Deklaration dieser Tiere das kleinere Übel sein. Die hierdurch angestrebte sofortige restlose Tilgung der Seuche ist durch Blutuntersuchungen, die 2mal in viertel-, später in halb- und schließlich in ganzjährigen Zwischenpausen durchgeführt werden, nachzukontrollieren und die hierbei reagierenden Tiere gleichfalls auszumerzen, bis die Gewißheit besteht, daß die Tilgung erfolgreich war (ROBINSON 1919)¹. Selbstverständlich sind die Standplätze der ausgemerzten Tiere und ihre Umgebung zu reinigen und zu desinfizieren. Ferner sind Jauchenrinne, Stallgasse, Dunggänge usw. öfters (wöchentlich) mit Kalkmilch zu entkeimen. In stärker verseuchten Beständen und in Beständen mit öfterem Zukauf ist dieses rigorose Vorgehen aus wirtschaftlichen Gründen meist undurchführbar². Hier sind die vorher genannten Maßnahmen streng zu beachten. Die reagierenden Tiere sind an einer Stallseite derart zusammenzustellen, daß ihre Abgänge nicht an den gesunden Tieren vorbeifließen. Überhaupt sind die reagierenden Tiere von den nicht reagierenden möglichst fern zu halten und tunlichst auch von anderem Personal versorgen zu lassen. Auf die Verschleppung des Abortus und die Möglichkeit einer Fütterungsinfektion übt auch die *Stallhygiene* einen beachtlichen Einfluß aus, so begünstigen eine gleichzeitig als Futter- und Dunggang dienende Stallgasse, durchlaufende Krippen und Tränkvorrichtungen die Weiterverbreitung des Abortus; sie sind tunlichst abzuändern bzw. bei Neubauten zu vermeiden. Ferner begünstigt *Weidegang* die Übertragung, da hier Kot, sonstige Abgänge und abortierte Früchte allen Weidegenossen zunächst zugänglich sind und ein gegenseitiges Belecken der Geschlechtsteile möglich ist. Genossenschafts-, Gemeinde-, Pensions- und Sammelweide haben schon oft den Abortus weiterverbreitet. Der gesunde Teil des Bestandes ist in halb- bis ganzjährigen Pausen der Blutuntersuchung zu unterziehen, und die neureagierenden Tiere sind der infizierten Abteilung zuzuführen. Dieses Verfahren ist namentlich in frisch infizierten Beständen mit Erfolg durchgeführt worden (KARSTEN, SCHERMER, SCHUMANN, internationales Tierseuchenamt, ANGHELOFF).

¹ Auf diese Weise haben JOHNSON und HUDDLESON auch den Schweineabortus erfolgreich getilgt. Sie prüften auch die reagierenden Tiere 5 Monate später nach, die dann noch reagierenden Tiere wurden abgeschlachtet.

² In USA. wird die Ausmerzung reagierender Tiere selbst in stärker verseuchten Beständen vielfach (FITCH, BOYD und LUBBEHUSEN, LOTHE, SCHROEDER und COTTON, SIMMS und MILLER) und zum Teil staatlich durchgeführt (S. 429) und von CONNAWAY, NORTON und PLESS, BARNES (1920), BARNES und CHURCH, TRAUM und HART (1920), MCCAPES, CLARK (1932) usw. empfohlen, aber von BUCK, STARR u. a. abgelehnt.

Mit allgemein hygienischen Maßnahmen suchte unter anderem auch THOMSEN (1928) in 100 frisch infizierten Beständen Dänemarks mit je 4—60, meist 10—15, insgesamt 1787 über 1 Jahr alten Rindern (davon 1342 Kühen), den Abortus zu bekämpfen. Die Maßnahmen bestanden in einer frühzeitigen Abtrennung abortierender Kühe und Desinfektion. Ferner wurden das Blutserum aller über 1 Jahr alter Rinder im Agglutinations- und Komplementbindungsversuch geprüft. Es reagierten 65% serologisch. Die positiv reagierenden Tiere wurden abgeschlachtet oder abgetrennt und ihr Standplatz desinfiziert.

Es gelang THOMSEN, den Abortus in 27 Beständen zu tilgen, in 3 Beständen traten nach 7, 8½ und 9½ Monaten neue Abortusfälle auf, die wahrscheinlich auf Neueinschleppung zurückzuführen waren. In 70 Beständen blieb der Erfolg aus. Es herrschte hier auch weiterhin eine mehr oder weniger starke Abortus-BANG-Enzootie. Die Erfolge sind also, wie dies auch JENSEN (1931) hervorhebt, im ganzen nicht befriedigend gewesen. Nur durch regelmäßig wiederholte Blutuntersuchungen und Absonderung oder Ausmerzung aller reagierenden Tiere ist ein Erfolg zu erwarten. Auch solche Versuche sind in Dänemark durchgeführt worden, mußten aber als wirtschaftlich undurchführbar wieder aufgegeben werden.

In neuerer Zeit wendet man sich im In- und Ausland vielfach der Tilgung des Abortus durch hygienische Maßnahmen zu. Man soll sich hierbei aber nicht zu einseitig auf das Ergebnis der Blutuntersuchung und vor allem der Agglutination verlassen. Die Sicherheit dieses Verfahrens ist, wie bereits erwähnt, geringer als allgemein angenommen wird (S. 403). Es ist notwendig, etwaige Fehl- oder Frühgeburten bei den serologisch nicht reagierenden Tiere recht genau auf ihre Ursachen zu prüfen, wobei man gut tun wird, unaufgeklärte Fälle ebenfalls als BANG-Abortus anzusehen.

Die Bekämpfung des Abortus durch hygienische Maßnahmen erfordert größte Umsicht. Sie greift nicht unerheblich in die wirtschaftlichen Verhältnisse ein, und ihr Erfolg hängt völlig von dem Verständnis und der Gewissenhaftigkeit des Stallpersonals ab. Da schließlich auf Monate und selbst Jahre hinaus die Maßnahmen genau durchgeführt werden müssen, erfordern sie ein nicht gewöhnliches Maß von Ausdauer und Energie. Alle diese Voraussetzungen vereint trifft man selten an, und so kommt es, daß das rein hygienische Verfahren der Tilgung des ansteckenden Verkalbens oft enttäuscht und aufgegeben wird. Es liegen die Verhältnisse bei der Bekämpfung des Verkalbens durch hygienische Maßnahmen ähnlich, wenn auch etwas günstiger, wie bei der Tuberkulose. Auch hier kann man mit rein hygienischen Maßnahmen, dem BANGschen Verfahren, eine restlose Tilgung der Tuberkulose erreichen. Doch dieser Weg ist schwierig und langwierig. Viel leichter und schneller kommt man hier wie dort durch ein kombiniertes Verfahren, der mit einfacheren, in die Wirtschaft nicht erheblich eingreifenden hygienischen Maßnahmen verbundenen Impfung, wie sie KLIMMER sowohl gegen die Tuberkulose als auch gegen das Verkalben eingeführt hat, zum Ziel. Immerhin kann man aber nach der hygienischen Methode in namentlich wenig verseuchten Beständen befriedigende Erfolge erreichen. In der Praxis sind die Maßnahmen dem Verseuchungsgrad und den wirtschaftlichen sowie vor allem auch den Stallverhältnissen anzupassen. Die ärztliche Kunst besteht im Individualisieren und nicht im Schematisieren.

Die Impfung gegen den BANGSchen Abortus. Die ersten Versuche einer spezifischen Impfung gegen das Verwerfen sind vom Entdecker des Abortusbacillus BENNHARD BANG in Kopenhagen 1902 und in den folgenden Jahren ausgeführt worden. Er arbeitete teils mit lebenden, teils mit durch Toluol abgetöteten Bakterien, die er teils intravenös, teils subcutan Färsen, Schafen und Ziegen kürzere oder längere Zeit vor dem Decken einspritzte. Später wurden die Impflinge neben Kontrolltieren teils der künstlichen, teils der natürlichen Infektion ausgesetzt. Die Ergebnisse waren wechselnd und lassen ein sicheres Urteil nicht zu.

Es schließen sich 1906 und in den folgenden Jahren die Versuche der *englischen Abortuskommission* mit lebenden und abgetöteten Kulturen an. Von den Impfungen verkalbten 6—7 bzw. 20%, während von Kontrollen 27—29% verwarfen.

Ähnliche Ergebnisse hatte auch das *deutsche Reichsgesundheitsamt*, dagegen hatte C. O. JENSEN ausgesprochene Mißerfolge. Von seinen mit lebenden Bakterien vorbehandelten Impfungen abortierten 24% und von den Kontrollen 37%. Mit abgetöteten Bakterien und Bakterienextrakt, die er zum Teil mit Immunerum verimpfte, hatte er mitunter anscheinend besonders gute Ergebnisse, insgesamt waren aber auch diese Versuche nicht befriedigend, so daß JENSEN das Amblosin, Abortin, Bacterin usw. als Impfmittel gegen das ansteckende Verwerfen als wertlos erklärte. JENSEN hat seine Versuche später fortgesetzt, worüber auf S. 423 berichtet wird.

Widerum bessere Ergebnisse erzielte REISINGER (Wiener Rinderklinik), und zwar mit abgetöteten Bakterien. Durch die Impfung gingen die Abortusfälle von 34% auf 13,5% zurück.

Auf die Versuche von KLIMMER und seinen Mitarbeitern TROLLDENIER, MÜLLER, KZRYWANEK, BRAUNECK, HERSCHEL und GLÖCKNER wird später zurückzukommen sein.

Während man in der Praxis in der Vorkriegszeit vorwiegend mit dem sicher unschädlichen Bakterienextrakt (Abortin) impfte, wurde er in der Nachkriegszeit zunächst durch die gleichfalls unschädlichen, aus abgetöteten Abortusbakterien hergestellten Impfstoffe (Antektrol, Kammerimpfstoffe usw.) mehr und mehr verdrängt. Als dann ZELLER 1922 glaubte, die volle Unschädlichkeit der Impfung mit lebenden virulenten Kulturen auf nicht trüchtige Tiere festgestellt zu haben, fing man in Deutschland an, sich diesem Impfstoff mehr und mehr zuzuwenden. Die Mehrzahl der deutschen Autoren (ZIEGLER, POPPE, MIESSNER, ZWICK, SCHUMANN u. a.) vertraten noch in jüngster Zeit den Standpunkt, daß die Impfung mit lebenden virulenten Abortusbakterien zur Bekämpfung des ansteckenden Verkalbens unentbehrlich ist.

Bei der *Beurteilung der Impfung* sind die sanitäre und wirtschaftliche Seite zu beachten. Vom *sanitären Gesichtspunkt* aus ist die Impfung mit *Bakterienextrakt* und *abgetöteten Abortusbakterien* sowohl für die Impflinge als auch für die Konsumenten der Milch und der Molkereierzeugnisse solcher Impflinge durchaus unschädlich, dagegen ist die Impfung mit *lebenden virulenten BANGSchen Bakterien* keineswegs unbedenklich. Wie nachgewiesen wurde, können entgegen der vorerwähnten Beobachtung von ZELLER, sowie später von BOGENSCHNEIDER, SCHERMER und EHRlich (1923), TITZE (1923), FITCH und BOYD, LUBBEHUSEN usw. die verimpften BANG-Bakterien sich im Euter der Kühe und Färsen ansiedeln, auf Jahre hinaus mit der Milch ausgeschieden werden (CARPENTER 1926, in 38% der Fälle; BANG, BIRCH, COMINOTTI, CREECH, HART und TRAUM, FISCHER, LERCHE, WOLTERS, ZWICK und KRAGE, CONNAWAY, KARSTEN usw.) und durch den Genuß solcher Milch die Gesundheit der Verzehrer bedrohen und schädigen (GEIGER, 1931, LIGNIÈRES usw.). Daß tatsächlich die verimpften lebenden Abortusbakterien sich im Euter ansiedeln, sich dort vermehren und mit der Milch ausgeschieden werden, hat COMINOTTI in der Weise nachgewiesen, daß er an aerobes Wachstum angepaßte BANGSche Bakterien auf 20 nicht

reagierende Kalbinnen 4—6 Wochen vor dem Belegen verimpfte. 50—67% der Impflinge schieden nach dem Abkalben $1\frac{1}{4}$ —2 Jahre lang aerob wachsende Abortusbacillen mit der Milch aus. Da die bovinen Abortus-BANG-Bakterien bei der Züchtung aus dem Rinderkörper sowie der Milch nur in kohlenstoffhaltiger Atmosphäre (S. 334) wachsen, müssen die in der Milch nachgewiesenen, aerob wachsenden Bakterien auf die Impfung zurückgeführt werden.

Namentlich dann, wenn die Kühe entgegen der heute gültigen Vorschrift im trächtigen Zustand geimpft werden, und es infolgedessen zum Abortus kommt, scheiden die Kühe oft BANG-Bakterien mit der Milch aus (ZELLER und BELLER, SCHUMANN und LERCHE). Aber auch dann, wenn die im trächtigen und sogar im nichtträchtigen Zustand geimpften Rinder austragen, also scheinbar normal kalben, können sie nach der Geburt Abortusbacillen mit der Milch ausscheiden (KARSTEN).

Aus den vorstehenden Mitteilungen geht hervor, daß die *Verimpfung lebender Abortusbakterien oft zur Ausscheidung* dieser Krankheitserreger mit der Milch führt und daß eine solche unerhitzt genossene Milch die *BANGsche Krankheit beim Menschen* verursachen kann. Diese Gefährdung der Konsumenten durch die Impfung der Milchtiere mit lebenden Abortusbakterien ist als nicht gering zu achten, und sie hat namentlich in den *Vereinigten Staaten von Nordamerika* zu einer scharfen Stellungnahme gegen diesen Impfstoff geführt. Nach GEIGER (1931) verurteilte das amerikanische Komitee der tierärztlichen Vereinigung 1929 absolut die Verwendung lebender Abortusbakterien als Impfstoff. Außerdem setzte es durch, daß alle Anzeigen über lebende Abortusimpfstoffe aus der Fachzeitschrift der American Veterinary Medical Association entfernt wurden. Das Impfen mit lebenden Bakterien schützt zwar die Viehbesitzer vor Verlusten, gefährdet aber durch den Rohgenuß der Milch die menschliche Gesundheit. Unter anderem setzt sich auch BOOTH für die Impfung mit abgetöteten Bakterien ein. Lebende Bakterien dürfen nur dann verwendet werden, wenn die Milch pasteurisiert wird. HUDDLESON (1924) lehnt die Impfung mit lebenden Bakterien überhaupt ab. Nach dem Bericht des US. Departement of Agriculture wurden lebende Kulturen 1931 in Amerika so gut wie gar nicht mehr angewandt. Nach SEDDON (1930) werden in *Australien* seit 11 Jahren lebende Bakterien nicht mehr verimpft. In *Palästina* ist die Impfung jedweder Art verboten (FARBER). In *Ungarn* wurden weder mit lebenden noch mit abgetöteten Bakterien befriedigende Erfolge erzielt; es finden nur noch hygienische Maßnahmen zur Bekämpfung des Abortus Anwendung (MANNINGER 1931). In *Norwegen* werden nach HOLTH (zit. nach JENSEN 1931) nur abgetötete, dagegen aber nicht lebende Kulturen als Impfstoff ausgeliefert. In *Japan* werden erwachsene Rinder nur mit abgetötete Bakterien geimpft (HAGUIWARA), dasselbe gilt nach GASARCH auch von Rußland.

Auch in *Deutschland* fehlt es nicht an Stimmen, welche die Verimpfung von lebenden Kulturen ablehnen. Unter allen Umständen hat die Impfung mit lebenden Abortusbakterien bei der Gewinnung von Milch, die in unerhitztem Zustand als Trinkmilch verwendet wird, und vor allem von Vorzugsmilch und Markenmilch nach dem Milchgesetz und seinen Ausführungsverordnungen zu unterbleiben (KLIMMER 1932, LERCHE usw.). Ferner ist aus sanitären Gründen das Verimpfen lebender Abortusbakterien in bisher nicht oder nur wenig verseuchten Beständen unbedingt abzulehnen. Hat der Abortus eine stärkere

Verbreitung in den einzelnen Beständen erlangt, so soll nach SCHUMANN durch das Verimpfen lebender BANG-Kulturen die Zahl der Ausscheider der Abortusbakterien mit der Milch nicht nur nicht zunehmen, sondern sogar abnehmen. Da es in größeren Reihenversuchen unter Einstellung einer gleich großen Zahl unbehandelter Kontrollen bisher nicht gelungen ist, das Ausscheidertum durch Impfungen oder durch sonstige Behandlung zu beseitigen, so ist es nicht recht einzusehen, wie dadurch, daß durch das Verimpfen lebender Bakterien weitere Ausscheider geschaffen werden (COMINOTTI usw.), die Gesamtzahl der Ausscheider abnehmen soll, wie das auch MIESSNER (1931) und ZWICK (1931) angeben.

Wie ist die Impfung gegen den Abortus und namentlich mit Hilfe lebender Bakterien wirtschaftlich zu beurteilen? Wie schon aus den geschichtlichen Bemerkungen auf S. 414 hervorgeht, besteht über den *Nutzen der Impfung* keine volle Übereinstimmung. C. O. JENSEN, MANNINGER u. a. lehnten die Impfung überhaupt als nutzlos ab. B. BANG hatte wechselnde Ergebnisse, die ein sicheres Urteil nicht zulassen. Die meisten anderen Autoren (REISINGER, Reichsgesundheitsamt, KLIMMER, SCHREIBER, LIGNIÈRES usw.) hatten mehr oder weniger befriedigende Ergebnisse und befürworteten die Impfung im allgemeinen.

Besteht schon über den Nutzen der Impfung überhaupt keine volle Übereinstimmung, so geht die Meinung über die *Impfstofffrage* erst recht auseinander. Bei den in die Praxis eingeführten Impfstoffen handelt es sich ganz vorwiegend um Bakterienextrakt (Abortin SCHREIBER), abgetötete Abortusbakterien (Antektrol, abgetötete Abortuskulturen der Bakteriologischen Institute der Landwirtschaftskammern usw.), abgeschwächte BANGSche Bakterien (LIGNIÈRES, SCHROEDER und COTTON usw. S. 425) und virulente lebende Abortusbakterien (lebende Kulturen der Bakteriologischen Institute der Landwirtschaftskammern, Ektrosan usw.). Im allgemeinen und so auch beim Abortus steht der Bakterienextrakt in seiner immunisierenden Wirkung hinter den Vollbakterien nicht unerheblich zurück und ist deshalb mehr oder weniger fallen gelassen worden. Unter den Vollbakterienimpfstoffen werden die *lebenden* virulenten Bakterien in ihrer hier nur allein in Betracht kommenden immunisierenden Wirkung beim Abortus und bei anderen Infektionskrankheiten den abgetöteten und abgeschwächten zumeist bevorzugt.

Diese Verhältnisse sind bei den verschiedenen Infektionskrankheiten jedoch recht wechselnd. So fanden SOBERNHEIM und SELIGMANN, daß ein durch Injektion toter Mäusetyphusbacillen gewonnenes Serum wirksamer ist, als das durch Vorbehandlung mit lebenden erzielte. Ferner gelingt die Herstellung von Paratyphus-B-Seren mit abgetöteten Bakterien leichter als mit lebenden. KOLLE stellte fest, daß die gebildete Menge von bakteriolytischen Amboceptoren nach der subcutanen Einspritzung von toten Choleravibrionen die gleiche ist, wie nach der Injektion lebender. Im allgemeinen wird aber die Immunisierung mit lebenden Bakterien der mit toten dort überlegen sein, wo eine stärkere Vermehrung der eingebrachten Bakterien erfolgt. Das ist z. B. der Fall bei der Schutzimpfung der Schweine gegen Rotlauf. Hier sind die lebenden Bakterien den abgetöteten erfahrungsgemäß überlegen. Auch beim infektiösen Abortus der Kühe dürfte es ähnlich liegen.

Zur Impfung gegen den Abortus werden, wie schon erwähnt, meist lebende Bakterien bevorzugt (ZWICK, GÖTZE, GÖTZE und MÜLLER, HERSCHEL, ZIEGLER, GMINDER, SCHERMER und EHRLICH, SMITH und LITTLE, EBER, RAUTMANN usw.), wenn auch zahlreiche Autoren [REISINGER, KLIMMER (1), MÜLLER, KRZYWANEK, BRAUNECK, GLÖCKNER, Sächsisches Gesundheitsamt, FRANZ, MEIER, EGGELING, TROLLENIER usw.] mit abgetöteten Abortusbakterien zum Teil ebenso gute,

zum Teil sogar bessere Ergebnisse, als mit den lebenden virulenten Krankheits-
erregern erzielt haben.

Zahlreiche Autoren [J. SCHMIDT, KLIMMER, HAGUEWARA, HAUPT (1923),
PRELLER, THOMSEN (1932), SEDDON (1930), HUDDLESON (1924), JENSEN (1931),
GEIGER (1931), HOLTH (1930) usw.] sprechen sich gegen die Verwendung lebender
virulenter Kulturen aus. Höchstens sind sie in stark verseuchten Beständen
zuzulassen (BARNES, BUCK, BARNES und CREECH, COTTON, LOTHE, SMITH und
LITTLE usw.). POPPE hält die Impfung mit lebenden virulenten Bakterien schon
dann für gerechtfertigt, wenn 10% (!) der Tiere serologisch reagieren. Weiterhin
ist wohl zu bedenken, daß eine Anweisung für eine Beschränkung der Ver-
impfung lebender Bakterien auf stark verseuchte Bestände in der Praxis wenig
befolgt wird. Infolgedessen ist ein allgemeines Verbot, mit lebenden virulenten
Kulturen zu impfen, angezeigt und im Interesse der Konsumenten der Milch
geboten.

Die Frage, ob *lebende virulente oder abgetötete Bakterien beim Abortus besser
immunisieren*, ist insofern nicht so einfach zu beantworten, als nicht nur die
Lebensfähigkeit der Bakterien, sondern auch noch eine Reihe anderer Faktoren
den Impferfolg beeinflussen, so kommt es, daß nach der Wahl der sonstigen
Umstände die mit lebenden und abgetöteten Bakterien erzielten Ergebnisse
einander berühren und selbst überschneiden können.

Auf den Impferfolg scheinen die Abortus-Bakterienstämme insofern einen
Einfluß auszuüben, als ihr antigenes Verhalten gewisse Unterschiede aufweist
(HUDDLESON usw.). Vielfach werden *stallspezifische* Impfstoffe bevorzugt
(LERCHE, POPPE usw.). THOMSEN hatte aber mit diesen keinerlei bessere Ergeb-
nisse als mit anderen Bakterienstämmen. POWERS, DELICH und ZANZUCCHI
empfehlen polyvalente Impfstoffe aus Abortus- und Pyogenesbakterien sowie
Streptokokken. Ferner ist das *Züchtungsverfahren* zu erwähnen. Unter anderem
ist aus den Mitteilungen des Reichsgesundheitsamtes zu entnehmen, daß die
abgetöteten Amnionbouillonkulturen besseren Impferfolg aufzuweisen haben,
als die auf anderen Nährböden gezüchteten Bakterien. Bei den abgetöteten
Kulturen übt das *Abtötungsverfahren* selbstverständlich einen sehr großen Einfluß
auf das Ergebnis der Impfung aus. Daß ungeeignete Verfahren der Abtötung die
antigene Wirkung vernichten, schonende dagegen weitgehend erhalten können,
ist allgemein bekannt. Es ist wohl möglich, daß mancher Mißerfolg, der nach
der Verwendung von abgetöteten Bakterien beobachtet wurde, durch ein un-
geeignetes Abtötungsverfahren verschuldet wurde, nicht aber der Abtötung
als solcher zur Last zu legen ist.

Zur Abtötung sind nach SMITH und LITTLE möglichst niedrige Temperaturen,
nach BEVAN Chloroform und nach LENTZ (1932) Chinosol zu verwenden. Eine
nach Art der Anatoxine hergestellte Formolvaccine rief nach der Impfung
Lokalerscheinungen und anaphylaktische Reaktionen hervor (SACEGHEM).

Der kurze Überblick über die Impfstoffe zeigt, daß die Vaccinen nicht un-
erheblich untereinander und selbstverständlich auch in ihrer Wirkung abweichen.
Infolgedessen ist bei Angaben über etwaige Erfolge der Impfung stets der benützte
Impfstoff namentlich zu bezeichnen bzw. seine Herstellung genau anzugeben.
Verallgemeinerungen sind hier nicht am Platze.

Bei der Beurteilung der mit „lebender virulenter“ Kultur erzielten Impferfolge ist
weiterhin zu beachten, ob die vermeintlichen „lebenden und virulenten“ Kulturen zur

Zeit der Impfung auch wirklich noch „leben“ und „virulent“ waren. Es ist vorgekommen, daß die „lebenden“ Kulturen mit 0,5% Phenol konserviert wurden und erst nach Wochen verimpft wurden, nachdem die Abortusbakterien durch den Phenolzusatz schon längst gestorben waren. Ein solcher Impfstoff kann dann nicht mehr als „lebende“ Kultur angesprochen und die hiermit erzielten Erfolge nicht mehr der Impfung mit „lebenden“ Bakterien gut geschrieben werden, wie dies vorgekommen ist. Solche Fälle geben zu denken Anlaß, und lassen Zweifel als nicht unbegründet darüber erscheinen, ob die aus lebenden virulenten Kulturen hergestellten Impfstoffe zur Zeit der Impfung auch wirklich noch lebende virulente Bakterien enthielten.

In steriler, 0,85%iger Kochsalzlösung bleiben die Abortusbakterien bei Zimmertemperatur, wie mein früherer Mitarbeiter BRÖDNER festgestellt hat, $\frac{1}{4}$ Jahr und länger lebensfähig und pathogen für Meerschweinchen, verlieren aber spätestens zwischen der 6. und 8. Woche ihre Virulenz für Mäuse. Selbst in der Kultur können die Abortusbakterien oft schon in einigen Generationen ihre Virulenz für Kaninchen (MOHLER) und Rinder (SMITH und LITTLE 1923) einbüßen. Hierdurch ist es wohl erklärlich, daß GMINDER (1923), LERCHE (1924), W. MEYER (1923), MEYER-KETZIN (1925), RAEBIGER (1924), ZWICK (1924) u. a. auch tragende Tiere, und zwar selbst bis zum 8. Monat der Trächtigkeit mit lebenden Kulturen scheinbar ohne Nachteil impften.

Die *Beurteilung* des Impfergebnisses und damit die Entscheidung darüber, ob lebenden oder sachgemäß abgetöteten Bakterien zur Impfung der Vorzug zu geben ist, wird *in der Praxis* dadurch wesentlich *erschwert*, daß die *Infektionsmöglichkeit* in den verschiedenen Rinderzuchtbeständen je nach der Verbreitung des Abortus, nach den hygienischen Verhältnissen (S. 395) usw. großen Schwankungen unterliegt. Ferner ist der *Verlauf des Abortus* nach der Zahl vorausgegangener Aborte grundverschieden. Weiterhin wird bekanntlich das Verkalben nicht nur durch die BANGSchen Bakterien, sondern auch durch zahlreiche *andere Ursachen* veranlaßt, die unter anderem einen 100%igen Erfolg der Impfung ausschließen. Die Feststellung der jeweiligen Ursache des Verwerfens stößt in der Praxis auf recht erhebliche Schwierigkeiten. Diese und noch manche andere Umstände führen dazu, daß ein Werturteil über die jeweiligen Impferfolge in der Praxis nur schwer zu bilden ist.

Um einen Einblick in die mit gewissen Impfstoffen zu erzielenden Erfolge zu gewinnen, untersuchte HOLTH (1911) den *Antigengehalt* dieser Impfstoffe *in vitro* und stellte dabei fest, daß der Antigenwert des Abortins SCHREIBER gering (von HANTZsche bestätigt), des PIORKOWSKischen Bakterienextraktes nahezu gleich Null und des Amblosins ebenfalls sehr gering ist. Ferner prüfte HOLTH die *antikörperbildende Kraft* verschiedener Impfstoffe im Kaninchen und fand sie sehr schwach. Er schloß daraus, daß weder der von SCHREIBER noch der von PIORKOWSKI eingeführte Impfstoff günstige Resultate als Bekämpfungsmittel des ansteckenden Verkalbens ergeben würde. Die Praxis hat ihm Recht gegeben.

Ferner hat KLIMMER durch seine früheren Mitarbeiter MÜLLER, KRZYWANEK, BRAUNECK, GLÖCKNER usw. die immunisierende Wirkung der drei Impfstoffgruppen Bakterienextrakt, abgetötete und lebende Bakterien, in Parallelversuchen in der Praxis und im Laboratorium prüfen lassen. Als Bakterienextrakt wurde das Abortin SCHREIBER, als abgetötete Bakterien das Antektrol und als lebende Bakterien ein dem Ektrosan entsprechender Impfstoff (im folgenden kurz Ektrosan genannt) verwendet.

In den von MÜLLER und KRZYWANEK in der Praxis an Rindern durchgeführten Versuchsreihen wurde die antigene Wirkung der Impfstoffe an der Bildung der *Agglutinine* und *Amboceptoren* (gemessen im Komplementbindungsversuch) zu bestimmen versucht. Selbstverständlich waren wir uns hierbei bewußt, daß die genannten Antikörper, insonderheit die Agglutinine, mit den im Organismus gegen die Abortusbakterien wirksamen Immunstoffe nicht identisch sind. Erfahrungsgemäß verläuft aber die Bildung der von uns gemessenen Antikörper mit jener der wirksamen Immunstoffe etwa gleich (SAWTSCHENKO und MELKICH, WRIGHT und LAMB, BAIL, BASSET-SMITH, TAKITA und GOMIBUCHI usw.).

MÜLLER u. KRZYWANEK führten ihre Untersuchungen an einem Rinderbestand von 50 Stück durch. Auf Grund des Vorberichts, nach dem Trächtigkeitsszustand und unter Berücksichtigung der serologischen Voruntersuchung wurden die Tiere bis auf die Ektrosanabteilung in tunlichst gleiche Gruppen eingeteilt. In die Ektrosangruppe wurden trächtige Tiere, da es sich um Impfungen mit lebenden Abortusbakterien handelte, nicht aufgenommen. Die Impfungen wurden 2mal in Abständen von 16 Tagen subcutan durchgeführt. Die Dosen bei der ersten und zweiten Impfung betragen beim Abortin SCHREIBER 10 und 20 ccm, beim Antektrol 5 und 10 ccm sowie beim Ektrosan beide Male 5 ccm. Gesundheitsstörungen wurden bei keinem Impfling beobachtet. 10 Tage nach der ersten Impfung wurde der Gehalt des Bluteserums und der Molke an Agglutinin bestimmt und 22 Tage nach der zweiten Impfung der Agglutinations- und Komplementbindungstiter im Serum und in der Molke festgestellt. Die mit dem Serum 22 Tage nach der 2. Impfung von MÜLLER erhaltenen Ergebnisse sind aus der Tabelle 18 ersichtlich. Die 10 Tage nach der 1. Impfung festgestellten Resultate sowie die mit der Molke gefundenen Werte, die hier weniger interessieren, sind im Original einzusehen.

Tabelle 18.

I. Abortusinfizierte Kühe.

a) Der Bluteserumtiter wurde durch die 2malige Impfung, gemessen 22 Tage nach der 2. Impfung,

Impfstoff	erhöht		erniedrigt		unbeeinflußt		
	Aggl. bei	Kompl. bei	Aggl. bei	Kompl. bei	Aggl. bei	Kompl. bei	
Antektrol	33,3%	50%	33,3%	33,3%	33,3%	16,7%	} der untersuchten Tiere
Ektrosan	33,3%	—	33,3%	33,3%	33,3%	66,7%	
Abortin	16,7%	—	50,0%	66,7%	33,3%	33,3%	

b) Der Serumagglutinationstiter inf. Kühe nach 2maliger Impfung betrug:

Impfstoff	1:50 bei	1:100 bei	1:200—1:666 bei	1:1000 und darüber bei	
Antektrol	33,3%	33,3%	16,7%	16,7%	} der untersuchten Tiere
Ektrosan	33,3%	33,3%	0 %	33,3%	
Abortin	50,0%	33,3%	16,7%	0 %	

c) Der Komplementbindungstiter inf. Kühe nach 2maliger Impfung betrug:

Impfstoff	> 0,1 bei	0,1—0,05 bei	0,02—0,01 bei	< 0,01 bei	
Antektrol	33,3%	33,3%	0 %	33,3%	} der untersuchten Tiere
Ektrosan	33,3%	33,3%	0 %	33,3%	
Abortin	50,0%	33,3%	16,7%	0 %	

II. Vor Impfung negativ reagierende Kühe.

a) Es bildeten auf 2malige Impfung, gemessen 22 Tage nach der 2. Impfung:

Impfstoff	Aggl.	Ambo- ceptoren	
Antektrol	71,4%	92,9%	} der unter- suchten Tiere
Ektrosan	75,0%	100,0%	
Abortin	20,0%	20,0%	

b) Der Agglutinationstiter betrug:

Impfstoff	1:50 bei	1:50—1:100 bei	1:200—1:666 bei	1:1000 und darüber bei	
Antektrol	28,6%	35,7%	21,4%	14,3%	} der unter- suchten Tiere
Ektrosan	0 %	25,0%	75,0%	0 %	
Abortin	80,0%	20,0%	0 %	0 %	

c) Der Komplementbindungstiter betrug:

Impfstoff	> 0,1 bei	0,1—0,05 bei	0,02—0,01 bei	< 0,01 bei	
Antektrol	7,1%	57,1%	21,4%	14,4%	} der unter- suchten Tiere
Ektrosan	25,0%	75,0%	0 %	0 %	
Abortin	80,0%	20,0%	0 %	0 %	

MÜLLER kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu folgenden Ergebnissen: das Abortin SCHREIBER (Bakterienextrakt) besitzt nur eine geringe und das Antektrol (abgetötete Bakterien) die höchste antigene Wirkung. Der dem Ektrosan entsprechende Impfstoff aus lebenden Abortusbakterien hat eine gute antigene Wirkung.

In Fortsetzung der MÜLLERSchen Arbeit untersuchte KRZYWANEK Agglutinations- und Komplementbindungstiter bis zum 220. Tage nach der zweiten von MÜLLER durchgeführten Impfung. Die *Durchschnittswerte* der Agglutinations- und Komplementbindungstiter betragen bei den *vor der Impfung negativ reagierenden Tieren*:

Impfstoff	10 Tage nach der 1. Impfung		22 Tage nach der 2. Impfung		59 Tage nach der 2. Impfung		157 Tage nach der 2. Impfung		220 Tage nach der 2. Impfung	
	Aggl.	Kompl.	Aggl.	Kompl.	Aggl.	Kompl.	Aggl.	Kompl.	Aggl.	Kompl.
Antektrol	1:314	—	1:388	0,03	1:643	0,028	1:36	0,029	1:22	0,044
Ektrosan	1:368	—	1:338	0,09	1:324	0,021	1:91	0,025	1:29	0,044
Abortin	1:40	—	1:10	0,18	1:28	0,11	1:14	0,05	1:3	0,08

Bei den *vor der Impfung positiv reagierenden Kühen* erhielt KRZYWANEK im Durchschnitt folgende Werte:

Impfstoff	Vor der 1. Impfung		10 Tage nach der 1. Impfung		22 Tage nach der 2. Impfung		59 Tage nach der 2. Impfung		157 Tage nach der 2. Impfung		220 Tage nach der 2. Impfung	
	Aggl.	Kompl.	Aggl.	Kompl.	Aggl.	Kompl.	Aggl.	Kompl.	Aggl.	Kompl.	Aggl.	Kompl.
Antektrol	1: 240	0,055	1: 325	—	1: 520	0,062	1: 750	0,052	1: 142	0,042	1: 80	0,04
Ektrosan	1: 267	0,072	1: 517	—	1: 255	0,101	1: 589	0,05	1: 100	0,01	1: 100	0,02
Abortin	1: 60	0,075	1: 61	—	1: 40	0,14	1: 377	0,07	1: 32	0,05	1: 15	0,12

KRZYWANEK kommt zu der Schlußfolgerung, daß die antigene Wirkung des Abortins SCHREIBER außerordentlich gering ist, sowohl bezüglich der Höhe der erreichten Titer, als auch bezüglich des Anhaltens auf dieser geringen Höhe.

Der dem Ektrosan entsprechende Impfstoff entfaltet eine hohe antigene Wirkung und diese Wirkung hält lange an. Das Antektrol besitzt von den 3 Impfstoffen die höchste antigene (immunisierende) Wirkung, und diese Wirkung hält nahezu ebenso lange an, wie die der lebenden Kultur.

Die gleichen Versuche mit Abortin SCHREIBER führte auch STICKDORN, ein Mitarbeiter SCHREIBERs, durch und beobachtete gleichfalls, daß das Abortin nur eine geringe antigene Wirkung im Rind entfaltet.

Um die bei der Immunität wirksamen Stoffe selbst zu erfassen, wertete BRAUNECK das durch die Impfung von Kaninchen mit Abortin SCHREIBER bzw. Antektrol erhaltene Immunerum an intraperitoneal infizierten Mäusen aus.

Die Kaninchen wurden mit $\frac{1}{2}$ der für Rinder vorgeschriebenen Dosis 3mal teils subcutan und teils intravenös vorbehandelt. Zur intraperitonealen Infektion der Mäuse diente 0,1 ccm einer Aufschwemmung von einer Schrägagarkultur eines hinlänglich mäusepathogenen Abortusbakterienstammes in 5 ccm steriler Kochsalzlösung. Diese Dosis tötete die Kontrollmäuse in 4 Tagen an Septikämie.

Die Sera der mit *Abortin* subcutan geimpften Kaninchen hatten einen Agglutinationstiter von nur 1:50 und weniger, sowie einen Komplementbindungstiter von höchstens 0,02. Nach intravenöser Abortinbehandlung betrug der Titer der Agglutination 1:200 und der der Komplementbindung ebenfalls wie zuvor 0,02. Diese Sera vermochten Mäuse gegen die einfach tödliche intraperitoneale Infektion in der Regel nicht zu schützen.

Die mit *Antektrol* immunisierten Kaninchen zeigten einen Agglutinationstiter von 1:6666 bzw. 1:2500 und einen Komplementbindungstiter von 0,0003 bzw. 0,003. Bei der Verwendung von Antektrol lagen die Titer nach subcutaner Vorbehandlung also höher als nach intravenöser. Die nach beiden Impfwegen erhaltenen Sera schützten Mäuse in allen Fällen gegen die einfach tödliche Infektion und in der Hälfte der Fälle auch gegen die zweifach letale Dosis. Die Serumdosen betragen 0,5 und 0,8 ccm. Das Serum wurde zum Teil 24 Stunden vor der Infektion, zum Teil gleichzeitig mit der Infektion intraperitoneal eingespritzt. In einer 3. Versuchsreihe wurde eine 5fach stärkere Bakterienaufschwemmung (1 Agarschräggkultur in 1 ccm Kochsalzlösung) zunächst mit 1 ccm Normalserum, bzw. Abortin- bzw. Antektrol-Immunerum gemischt und $\frac{3}{4}$ Stunde im Brutofen bei 37 g aufbewahrt. Normal- und Abortinsera ließen hierauf keine Agglutination, dagegen alle Antektrolsera eine vollständige Agglutination erkennen. Nach Ausschleudern und 2maligem Auswaschen mit je 30 ccm Kochsalzlösung wurde schließlich der Bodensatz in 5 ccm Kochsalz aufgeschwemmt und je 0,1 ccm Mäusen intraperitoneal injiziert. Die mit Normal- und Abortinsera vorbehandelten Abortusbakterien töteten alle Mäuse, während die mit Antektrolsera sensibilisierten Bakterien selbst in der 4- und 6fachen Menge von den Mäusen vertragen wurden. In diesen Versuchen verlief die schützende immunisierende Wirkung der Sera mit der Höhe ihrer Agglutinations- und Komplementbindungstiter gleich.

Die Versuche BRAUNECKs führte dann GLÖCKNER insofern weiter fort, als er Rinder statt Kaninchen als Serumspender verwendete und die Rinder, wie es in der Praxis Brauch ist, mit 5 ccm Antektrol jedoch 3mal vorbehandelte.

Diese Sera wurden neben Normalrindersera *in vitro* auf ihre *bactericide Wirkung* geprüft. Während Normalrindersera die BANGSchen Bakterien nicht abzutöten vermögen, verminderten die Immunsera bei einer Verdünnung von 1:400 bis 1:12 800 noch deutlich die Zahl der Abortusbakterien.

Schließlich führte HERSCHEL *in der tierärztlichen Praxis* vergleichende Untersuchungen über die immunisierende Wirkung von Bakterienextrakt (Abortin SCHREIBER), abgetöteten (Antektrol) und lebenden Abortusbacillen (Ektrosan) gegen das ansteckende Verkalben vorschriftsmäßig durch (bei Abortin 3malige, bei Antektrol und Ektrosan 2malige Impfung). Die Untersuchungen von HERSCHEL verdienen insofern besondere Beachtung, als er die 3 Impfstoffe in jedem Bestande abwechselnd nebeneinander verwendete. In jedem Bestand bekam die erste Kuh Abortin, die zweite Antektrol und die dritte Ektrosan, die vierte wieder Abortin und so fort. Auf diese Weise wurden für die Impflinge möglichst gleiche Infektionsbedingungen geschaffen. Bei der Einteilung der Impflinge wurde außerdem auf vorausgegangenen Abortus, auf Serumtiter usw. geachtet, so daß eine gute Vergleichsmöglichkeit geschaffen wurde. Nur insofern zeigten die 3 Gruppen der Impflinge einen Unterschied, als alle mit Ektrosan (lebenden Bakterien) geimpften Tiere zur Zeit der Impfung nicht tragend waren, während die mit Abortin und Antektrol geimpften Rinder sich zum Teil im trächtigen, zum Teil in nichtträchtigem Zustand befanden. Finden dagegen die Impfstoffe nach Beständen getrennte Verwendung, so ist bei den recht verschiedenen Infektions-, Durchseuchungs- und anderen Verhältnissen (S. 418) ein Vergleich der in den verschiedenen Beständen mit verschiedenen Impfstoffen gewonnenen Ergebnisse nur in sehr großen Versuchsergebnissen, wenn überhaupt möglich. Nach den Feststellungen von HERSCHEL betragen die Verluste durch Verkalben und Nichtaufnahmen bei den mit Abortin geimpften Kühen 31,6%, dagegen bei den Antektroltieren nur 21,1%. Noch bessere Ergebnisse wurden mit lebenden Bakterien (Ektrosan) erzielt, hier verkalbten nur 4,6%, und 7% der Kühe nahmen nicht auf; die Gesamtverluste beliefen sich somit auf 11,6%. Hier erwies sich also das Ektrosan dem Antektrol entgegen den vorerwähnten Ergebnissen und erst recht dem Abortin überlegen.

TROLLENIER (1913) gelang es, mit einem dem Antektrol entsprechenden Vaccin die Verkalbefälle von 39 auf 11%, und mit einem dem Ektrosan entsprechenden Impfstoff auf 7% herabzudrücken. 1920 berichtete TROLLENIER über einen kleinen Versuch. „In einem Bestand von 12 Kühen herrschte seuchenhafter Abortus. Nach Befund der Blutuntersuchung waren alle 12 Tiere krank. 11 Kühe wurden mit Antektrol geimpft. Weitere Maßnahmen wurden nicht durchgeführt. Alle mit Antektrol geimpften Kühe nahmen hierauf auf, brachten gesunde Kälber, und die Nachgeburt ging tadellos ab. Die 12. Kuh blieb als Kontrolle unbeimpft; sie verkalbte. Hierauf wurde auch sie mit Antektrol geimpft und derselbe günstige Erfolg wie bei den 11 zuvor geimpften Kühen erzielt“.

Nach KLIMMER gingen die Abortusfälle von den im 1.—3. Monat der Trächtigkeit mit Antektrol geimpften Tiere von 45% auf 10% zurück. Bei länger graviden Tieren stieg die Zahl der Aborte auf 15%. REISINGER (1914) impfte mit dem Abortin Mödling (abgetötete Bakterien) 2287 trächtige Tiere. Vor der Impfung abortierten 768 Tiere (= 33,6%), nach der Impfung kamen in 22 von

79 Beständen (= 28%) Verkalbefälle überhaupt nicht und in 20 Beständen (= 25%) nur noch vereinzelt vor, und in den übrigen 37 Beständen (= 47%) ging die Zahl der Aborte fast auf die Hälfte zurück. DALKIEWICZ und DEHME hatten gleichfalls mit demselben Impfstoff günstige Erfolge. Auch BUXTON, BEVAN usw. hatte mit abgetöteten Abortusbakterien gute Erfolge. Ferner berichten das *Sächsische Gesundheitsamt*, FRANZ, MEIER, EGGELING usw. gleichfalls über günstige Ergebnisse mit abgetöteten Abortusbakterien (Antektrol).

SMITH und LITTLE impften sowohl mit lebenden als auch mit abgetöteten Bakterien. Von den mit ersteren geimpften Tieren verkalbten 17%, von den Kontrolltieren 20—29%, von den mit abgetöteten Bakterien (30 Min. 61—63°) 14,7% und von den zugehörigen Kontrollen 42%. Die Autoren empfehlen 6- bis 8malige Impfung mit abgetöteten Bakterien in monatlichen Pausen.

O. BANG beobachtete, daß von den mit lebenden Kulturen geimpften Rindern 16% und von den mit abgetöteter Kultur geimpften 39% verwarfen. Nach SCHUMANN (1931) abortierten von 6223 mit lebenden Bakterien geimpften Rindern 6,6, während von den Kontrollen 19% verkalbten.

DAMM hebt als Nutzen der Impfung mit abgetöteten Bakterien hervor, daß bei den Impfungen die Nachgeburt leichter abgeht, die Tiere den Abort leichter überstehen, die Gefahr einer nachfolgenden Sterilität kleiner ist und der Milchausfall geringer wird.

Nach ZIEGLER und TEICHMANN schwanken die Verkalbefälle bei mit lebenden Bakterien geimpften Tieren zwischen 2,5—22%. Sie sehen eine Verkalbeziffer von etwa 15—30% in den ungeimpften Beständen als Durchschnitt an und meinen, daß nur dann von einem Erfolg der Impfung gesprochen werden kann, wenn die Verkalbeziffer nach der Impfung 10% nicht übersteigt. Von ihren 9000 Impfungen verkalbten 9,2%, während vor der Impfung 20% abortierten.

Die Erfolge der Impfung mit lebenden Bakterien bewerten ERNST (1924), HOPFENGÄRTNER (1925) usw. auf 80—90%, die mit abgetöteten Bakterien auf 40—60%.

JENSEN hatte mit HQLTH und WALL, wie bereits auf S. 414 erwähnt wurde, schon 1909 und in den folgenden Jahren Impfversuche mit Serum- und Vaccinebehandlung mit ungünstigem Erfolg durchgeführt. Zu seinen späteren Versuchen, auf die hier nunmehr einzugehen ist, benutzte er als Impfstoff lebende Abortuskultur und als Versuchstiere, um ein möglichst gleichmäßiges Tiermaterial zu haben, ungedeckte Färsen, und zwar 447 Versuchsfärsen und 424 Kontrollfärsen. Von den Impfungen abortierten insgesamt 24% und von den Kontrolltieren 37%. In den einzelnen Versuchsjahren verhalten sich diese beiden Prozentsätze wie folgt: Die Verkalbefälle betragen 1913—16 bei 297 Tieren: 14% bei den Impfungen und 40% bei den Kontrollen, 1916—17 bei 354 Tieren: 26% bei den Impfungen und 33,5% bei den Kontrollen, 1918—19 bei 220 Tieren: 32% bei den Impfungen und 37% bei den Kontrollen.

In den einzelnen Beständen waren die Ergebnisse sehr wechselnd; in einigen waren die Abortusfälle bei den Impfungen geringer, in anderen war dies aber nicht der Fall, und es wurden bei den Impfungen mehr Abortusfälle als bei den Kontrollen festgestellt. JENSEN bemerkt hierzu: „Man muß mit der Statistik sehr vorsichtig sein!“ Auch in weiteren zugleich an Kühen durchgeführten Impfversuchen mit lebenden Abortusbakterien war der Erfolg schlecht. „Eine

schützende Wirkung der Vaccination konnte nicht nachgewiesen werden.“ Auch die Versuche einer lokalen Immunität durch intrauterine Impfungen hatten keinen besseren Erfolg.

JENSEN (1931) ist der Meinung, „daß die Vaccination mit lebenden Kulturen nicht eine solche immunisierende Wirkung hat, daß ihre allgemeine Anwendung berechtigt ist. Die jetzt nachgewiesene Pathogenität des Abortusbacillus Menschen gegenüber ist außerdem dazu geeignet, große Bedenken gegen ein solches Verfahren zu erregen“.

THOMSEN setzte die Versuche von JENSEN fort und impfte mit lebenden Kulturen während der ersten 1½ Monate der Trächtigkeit. „Die Ergebnisse waren *nicht* ermutigend“.

Bei der Impfung mit abgetöteten Abortusbakterien beobachteten SCHERMER und EHRLICH 8% Verkalbefälle, während die ungeimpften Kontrolltiere zu 19% verkalbten.

Vielfach sind also auch ungünstigere Ergebnisse mit der Impfung beobachtet worden, wie es die bereits mitgeteilten Veröffentlichungen von O. BANG, JENSEN u. a. zeigen. Da über die Herstellung des Impfstoffes nähere Angaben in der Regel fehlen, so lassen sich nach dem schon früher Gesagten hieraus vielfach keine Schlußfolgerungen ziehen.

Überblickt man die mitgeteilten Ergebnisse, so haben bald die lebenden, bald die abgetöteten Bakterien bessere Erfolge gezeitigt. Eine sichere Überlegenheit der lebenden Kultur über den aus abgetöteten Bakterien hergestellten Impfstoff hat sich hiernach nicht ergeben, und es liegen somit keine absolut zwingenden Gründe vor, die lebenden Bakterien bei der Impfung gegen Abortus als unentbehrlich zu bezeichnen (POPPE, ZELLER, ZWICK, MIESSNER). Die Impfung mit lebenden virulenten Bakterien vermag nur eine Verminderung der Abortusfälle, nicht aber eine Tilgung der Seuche herbeizuführen [ZWICK nach LENTZ (1932)]. Die Impfung allein wird das Abortusproblem nicht lösen [POPPE (1931)]. Die gebräuchlichen Impfverfahren befriedigen noch keineswegs [ZWICK (1930)]. Auch die *intrauterine Vaccination* hat die Ergebnisse nicht verbessern können (JENSEN, THOMSEN). COTTON und BUCK hatten mit der subcutanen Impfung von Kälbern und noch nicht geschlechtsreifen Färsen mit schwachvirulenten (1½ Jahre lang im Laboratorium fortgezüchteten) Stämmen bei ihren Vorversuchen gute Erfolge. Weitere Versuche sind im Gang, ihr Ergebnis steht noch aus. Bei *intracutanen* Impfungen kommt es bei älteren Tieren zur Euterinfektion.

Für die Praxis wird von verschiedenen deutschen Autoren empfohlen, alle Tiere 2, noch besser 3 Jahre hindurch systematisch, d. h. alljährlich einmal nach Vorschrift i. e. meist 2mal in Abständen von etwa 14 Tagen subcutan durchzuimpfen. Werden hierbei lebende Abortusbakterien verwendet, so ist die letzte Impfung mindestens 12 Wochen vor dem Decken vorzunehmen. Bei bereits infizierten Kühen spielt der Impftermin keine so große Rolle; diese Tiere können nach GÖTZE und MÜLLER auch im trächtigen Zustand mit lebenden Kulturen geimpft werden. Nichtinfizierte und möglicherweise tragende Tiere sind mit abgetöteten Bakterien zu impfen.

In Beständen mit akuter Abortusseuche ist von der Impfung tragender Tiere besser ganz abzusehen, da es hier vorkommen kann, daß sich die Aborte in der 1.—3. Woche nach der Impfung häufen (Sensibilisierung der

bereits infizierten trächtigen Tiere?). Bullen sind nicht zu impfen. Anschließend an die aus lebenden und abgetöteten Abortusbakterien hergestellten Impfstoffe sei auch der Farbimpfstoff nach WEICHLIN erwähnt, der nach den Mitteilungen von MIESSNER versagt hat.

Die von LIGNIÈRES, SCHROEDER und COTTON, GILTNER, BÜCHLI, HUDDLESON, COTTON usw. zur Impfung benutzten *abgeschwächten Abortusbakterien* haben sich nach GILTNER, COTTON und BUCK, BÜCHLI und ZELLER nicht bewährt; das gleiche gilt von der Impfung mit Rekonvaleszentenserum (NICLSON) oder Immunerum (BANG, ZWICK und ZELLER, GÖTZE und MÜLLER). Nach EHRLICH, HERSCHEL, HOLTH, ZELLER usw. hat auch der Bakterienextrakt (Abortin SCHREIBER) versagt. Auch die *Simultanimpfung* mit Immunerum und Kultur (ZWICK, ZELLER, KRAGE, GMINDER-ANCESCHI, BERTOLANI usw.) hat sich nicht bewährt (BÜCHLI, REISINGER, SHEATER usw.).

Bezüglich der *Impfschäden* wurde bereits erwähnt, daß die subcutanen Impfungen mit *Bakterienextrakten* und *abgetöteten Bakterien* von allen Rindern, Kühen und Kalbinnen, trächtigen und nichtträchtigen im allgemeinen gleich gut vertragen werden. Nur selten treten Temperatursteigerung und vorübergehender Rückgang im Milchertrag (BÜCHLI, GILTNER und HALLMAN, GÖBEL, KOWARZIK, LUDWIG usw.) auf. Vor intravenösen Impfungen ist zu warnen. Hier beobachtet WALL und SANDÉN heftige Reaktionen und sogar Todesfälle.

Dagegen sind die Impfungen mit *lebenden Abortusbakterien* für die Impflinge, besonders im trächtigen Zustand, nicht ungefährlich. So berichtete STICKDORN, daß 50% von den trächtigen, mit lebenden Kulturen geimpften Kühen verkalbten. JENSEN gibt in dieser Richtung 24% und HADLEY 22% an. KARSTEN (1928) impfte 2 abortusfreie Rinder im 4. Monat der Trächtigkeit mit lebenden Bakterien. Die eine Kuh verkalbte 10 Wochen später, die andere trug zwar aus und brachte ein lebendes, aber infiziertes und lebensschwaches Kalb zur Welt. Eine 7 $\frac{1}{2}$ Monat trächtige Kalbin trug auf die Impfung mit lebenden Bakterien aus und gebar ein gesundes Kalb, aber das Fruchtwasser war infiziert. Ähnliche Feststellungen erhoben auch ZELLER und BELLER (1931), SCHUMANN und LERCHE (1930) usw. Auch wenn es nicht zum Abortus kommt, scheiden die im trächtigen Zustand mit lebenden Kulturen geimpften Kühe sehr oft Abortusbakterien mit der Milch, dem Fruchtwasser und der Nachgeburt aus. Das Schrifttum ist in dieser Richtung sehr reich an kasuistischen Mitteilungen. Heute wird ganz allgemein gefordert, tragende Tiere nur mit abgetöteten Bakterien zu impfen [KLIMMER, GÖTZE, B. BANG, MCFADYEAN und STOCKMAN, BERGMAN, BERGMAN und ÅGREN, BUXTON, EBER, FITCH und BOYD, HADLEY (1922), REISINGER, WALL und SANDÉN usw.] und die Impfung mit lebenden Kulturen, falls sie überhaupt noch vorgenommen wird, 12 Wochen vor dem Deckakt zu beenden. Aber keineswegs immer wird diese Regel in der Praxis befolgt (GMINDER, W. MEYER, RAEBIGER usw.). Weiterhin hebt RAUTMANN hervor, daß nach der Impfung mit lebenden Kulturen zuweilen ein erheblicher *Milchrückgang* und *Fieber* auftraten.

Die Impfung mit lebenden Abortusbakterien ist weiterhin für *Kalbinnen* nicht ungefährlich; sie sind deshalb ebenfalls nur mit abgetöteten Bakterien zu behandeln. Nach ABELEIN hat die Impfung mit lebenden Bakterien in etwa 50% der Fälle Sterilität zur Folge, was von KARSTEN, BARKER, EBER, GMINDER, HOBSTETTER bestätigt, von ZIEGLER und TEICHMANN aber bestritten wird.

DRESCHER (1932) empfiehlt die Kalbinnen erst im 3.—5. Monat der Trächtigkeit mit abgetöteten Bakterien zu impfen, um das Aufnehmen nicht zu gefährden.

Als weitere bei der Verwendung lebender Bakterien auftretende Impfschäden sind zu nennen Schaffen von Dauerausscheidern, *Verschleppung* und *Stationärwerden des Abortus* (MUNCES, BARNES, BRUECKNER, HAUPT, KLIMMER usw.), sowie Ausscheidung der BANGSchen Bakterien mit der Milch und hierdurch Gefährdung der Konsumenten dieser Milch und der aus ihr gewonnenen Molkereierzeugnisse (S. 362, 367 u. 371 f.).

Die nicht hinlänglich befriedigenden Ergebnisse der Impfverfahren legen die Frage nahe, *gibt es überhaupt eine erworbene Immunität gegen den Abortus?*

Die Beobachtungen in der Praxis zeigen, daß infizierte Kühe in etwa 40% (nach ISAACKSEN in 68%) der Fälle nur einmal und in etwa 60% zweimal verkalben. Nur ausnahmsweise (in etwa 1—5%) wiederholt sich der Abortus ein weiteres Mal, und noch seltener folgen 4 und sogar 5 Abortusfälle bei derselben Kuh aufeinander. Nach Abschluß der erwähnten Verkalbefälle tragen die Kühe scheinbar normal aus und bringen sogar lebende und lebensfähige Kälber zur Welt. Das natürliche Durchseuchen der Tiere führt also zu einer erhöhten Widerstandsfähigkeit gegen die Abortusinfektion. Prüft man diese Kühe, die früher verkalbt haben, serologisch oder ihre Milch auf das Vorkommen von Abortusbakterien, so findet man zu einer Zeit, in der sie bereits längst schon wieder normale Geburten aufweisen, sehr oft dennoch positive Reaktionen bzw. ein Vorkommen von Abortusbakterien in der Milch. Es liegt hier also keine Immunität im engeren Sinne, sondern eine an die Gegenwart von lebenden Krankheitserregern im Organismus gebundene erhöhte Widerstandsfähigkeit, eine sog. *Präsenzimmunität* vor.

Unter dem Einfluß der Abortusbakterien im lebenden Tier kommt es zur Bildung von Antikörpern, und zwar zunächst einmal von Agglutininen, Präcipitinen und im Komplementbindungsversuch nachweisbaren Amboceptoren. Auf die Frage der Zugehörigkeit der Amboceptoren zu den Bakteriolytinen, Opsoninen und Bakteriotropinen soll hier nicht eingegangen werden. Bakteriolytine konnte HOLTH in Abortusserum nicht nachweisen, dagegen gelang es WALL, HOLTH und meinem früheren Mitarbeiter GLÖCKNER bactericide Stoffe¹ und Bakteriotropine im Serum mit abgetöteten Abortusbakterien geimpfter Rinder festzustellen. Normales Rinderserum wirkt auf BANG-Bakterien nicht bactericid.

Weiterhin haben HOLTH (1911), ZWICK und ZELLER Ratten gegen eine tödliche intraperitoneale Infektion mit Immunserum vom Pferd bzw. von einer Ziege schützen können. Ähnliche Versuche führte auch BRAUNECK mit Kaninchenimmunserum an intraperitoneal infizierten Mäusen durch. Der Erfolg war der gleiche.

Diese Versuche beweisen, daß es eine humorale, passiv übertragbare Immunität gegen den BANGSchen Abortus gibt.

Die bactericiden Antikörper werden nach GILTNER, COOLEGE und HUDDLESON usw. in nicht unbeträchtlicher Menge mit der *Milch* ausgeschieden. Im *Serum neugeborener*

¹ Die Bakteriolyse ist natürlich stets mit einer Bacteriocidie verbunden, umgekehrt braucht eine Abtötung der Bakterien durch Immunserum nicht mit einer Auflösung der Bakterien einherzugehen (SACHS und RIETZ).

Kälber, das angeblich globulinfrei sein soll, kommen die an die Globuline gebundene Antikörper nicht vor. Sie treten erst nach der Aufnahme des an Globulinen reichen Colostrums sowie ferner der Milch auf (McALPINE, und RETTGER, HUDDLESON und HASLEY, TH. SMITH, LITTLE und ORCUTT).

Nach ASCOLI (1916) beruht die Widerstandsfähigkeit vorwiegend auf einer *Gewebsimmunität*, die zwar den Abortus verhüten, aber die Erreger nicht abtöten kann. Ferner spielt beim Zustandekommen der künstlichen Immunität auch die *Trächtigkeit* eine gewisse Rolle [(S. 422), KLIMMER, TROLLDENIER, ZWICK (1925) usw.]. Die Dauer der künstlichen Immunität wird auf etwa 1 Jahr geschätzt.

Das *Antigen* geht bei fraktionierten Fällungen nach HOLTH in die Heteroalbumosen, aber nicht in die Protoalbumosenfraktion über.

Während man in Deutschland bisher allgemein glaubte, das ansteckende Verkalben allein mit der Impfung erfolgreich bekämpfen und sogar tilgen zu können, häufen sich in den letzten Jahren immer mehr die Stimmen, die Unterdrückung des Abortus durch die Impfung mit hygienischen Maßnahmen zu unterstützen. Schon vor 20 Jahren wiesen KLIMMER, EBER usw. auf ein solches *kombiniertes Verfahren* nachdrücklich hin. Von den neben der *Impfung* zu treffenden hygienischen Maßnahmen kommt vor allem ein besonderer *Abkalbestall* (S. 409) in Betracht. Die Kühe, die verkalbt haben oder aus irgendwelchen Gründen als infiziert anzusprechen sind, die z. B. abortusverdächtige Veränderungen an der Nachgeburt oder an ihrem neugeborenen Kalbe aufgewiesen haben, oder Abortusbakterien mit der Milch ausscheiden usw., sind tunlichst in geschlossener Reihe *derart* im Stall besonders *aufzustellen*, daß sie am Ende einer Jauchenrinne vor deren Einmündung in den Jauchenkanal zu stehen kommen und möglichst von einem besonderen Personal versorgt werden.

Des weiteren sind beim Zukauf, namentlich von Kühen (S. 409), bei der Verfütterung von Magermilch aus Sammelmolkereien (S. 373), beim Deckakt (S. 410) und der Haltung der Kälber (S. 411) die bereits erwähnten hygienischen Maßnahmen zu beachten.

Zur *Impfung* sind Impfstoffe, die lebende Abortusbakterien enthalten, unter allen Umständen zu vermeiden. — Tiere, die mit abgetöteten Bakterien geimpft wurden, können infolge der Impfung vereinzelt etwa 8 Monate lang auch dann positive Agglutination geben, wenn sie nicht abortusinfiziert sind. Die positive Komplementbindungsreaktion kann unter diesen Verhältnissen noch länger bestehen bleiben. Nach den Untersuchungen von KRZYWANEK war sie oft nach 7 Monaten noch nicht abgeklungen. BERENZ fand, daß die durch Impfung mit lebenden BANG-Bakterien hervorgerufenen positiven Agglutinationstiter 11 Monate lang bestehen bleiben können. Die Agglutinationsprobe zur Feststellung stattgefundener Infektion versagt infolgedessen etwa 1 Jahr lang nach der Impfung mit abgetöteten Bakterien. Soll sie zur Ermittlung infizierter Tiere Verwendung finden, so ist sie erst nach Ablauf von etwa 1 Jahr nach der letzten Impfung mit abgetöteten Bakterien durchzuführen.

Die Impfung allein vermag günstigenfalls nur das durch den Abortusbacillus verursachte Verkalben zu beseitigen, nicht aber das aus anderen Ursachen auftretende Verkalben. Auch aus diesem Grunde ist die Unterstützung der Impfung durch hygienische Maßnahmen zu empfehlen.

Das ansteckende Verkalben hat man schließlich auch durch *Arzneimittel*

zu bekämpfen versucht. Viele Jahre hat man zur Verhütung des Abortus 20 bis 30 ccm 2%iges Carbolwasser in Abständen von 14 Tagen den im 5. bis 7. Monat trächtigen Kühen subcutan eingespritzt [BRÄUER (1884)] oder 5mal jeden 2. Tag 1—1½ Liter 1%iges Carbolwasser per os verabreicht (NUËSCH). Ferner hat man tragende Tiere behandelt mit: Abortex, Argentum colloidal, Benzoptol, Entol (Cave), Ferrum sulfuricum, Kalium chloricum, Kalk, Jodipin, Jodkalium, Isaminblau, Methylenblau, Naganol, Neosalvarsan, Quecksilberjodid, Salicylsäure, Targesin, Tartarus stibiatus, Trypaflavin (KRISCHEWSKY), Trypanblau (SCHUBERT), Gonakrin, Merkurochrom usw. Die Erfolge waren aber nicht befriedigend (HUDDLESON, RUDOLF, COURTEHOUX, GÖTZE und MÜLLER u. a.). Bei seinen Reagensglasversuchen über die Wirkung chemotherapeutischer Mittel auf die Bouillonkulturen von BANG-Bacillen stellte HASKÓ fest, daß Trypanblau, Trypanrot, Atoxyl, Bayer 205, Resorcin, Resorciven und Jodkalium in einer Verdünnung 1 : 100 keine entwicklungshemmende Wirkung auf BANG-Bakterien ausübten. Trypaflavin tötete dagegen 1 : 1000 sogleich und Argoflavin in 2 bis 5 Min. BANG-Bakterien. Trypaflavin 1:100 000 tötete nach 2 und Agrofavin nach 4 Stunden. Schwächer wirkten Argentum nitricum, Collargol, Rivanol, noch weniger Neosalvarsan, Silbersalvarsan, Methylenblau, Revival, Fuchsin und Targesin und am schwächsten Phenol. Frisch ans dem Tierkörper gezüchtete Bakterienstämme sind empfindlicher als die älteren Laboratoriumsstämme. HASKÓ empfiehlt Trypaflavinlösungen 1:1000 bis 10000 zu Uterusspülungen und Suppositorien. Leider ist aber mit einer Gelbfärbung des Fleisches zu rechnen.

GRAHAM und THORP fanden Acriflavin und Trypacrin zwar in vitro nicht, aber in vivo wirksam gegen Abortusbakterien. Sowohl im Glas wie im Tier versagten Alkalihypoiodit, Tryparsamid und kolloidale Kohle.

Zum Schluß ist noch kurz auf die *staatliche, d. h. veterinärpolizeiliche Bekämpfung des infektiösen Abortus* einzugehen. Über ihre Zweckmäßigkeit gehen die Meinungen noch weit auseinander. Während die englische Abortuskommission, DAMM, BARNES und CHURCH, KÜRSCHNER und KUNST, THOMSEN u. a. staatliche Maßnahmen fordern, lehnen DAMMANN, ZWICK (1930), PSCHORR, KARSTEN (1925), STOCKMAN, MOUSSU, SCHMIDT (1924), GILTNER, COTTON u. a. sie ab.

In *Deutschland* hat man bisher von einer veterinärpolizeilichen Bekämpfung abgesehen. Aber von Zuchtverbänden usw. werden verschiedene Maßnahmen gegen die Verbreitung des Abortus freiwillig getroffen. So werden auf allen Zuchtviehauktionen des „Verbandes Schlesischer Rindviehzüchter“ seit 1920 Blutuntersuchungen durch das Bakteriologische Institut der Landwirtschaftskammer in Breslau strikt durchgeführt [BERENZ (1928)]. Positiv reagierende Tiere werden zurückgewiesen [SCHUMANN (1926)]. Es wäre dringend erwünscht, wenn dies von allen landwirtschaftlichen Ausstellungsorganisationen durchgeführt würde. Nicht selten werden Zuchttiere hochbewertet, deren „Zuchtwert“ durch die bestehende Abortusinfektion nur sehr beschränkt ist.

Im *Ausland* sind *gesetzliche Maßnahmen* mehrfach getroffen worden.

In *Dänemark* ist durch das Gesetz vom 1. Juli 1927 angeordnet, daß beim Auftreten eines Verkalfalles, der als ansteckend anzusehen ist, verboten ist,

1. Stiere, trächtige Kühe und Färsen, sowie an Uterusausfluß leidende Kühe und Färsen auf gemeinschaftliche Weide zu schicken;

2. Stiere, Kühe und Färsen zu anderen Zwecken als zur Schlachtung ohne Deklaration zu verkaufen;

3. Stiere, Kühe und Färsen aus gesunden Beständen decken zu lassen, ohne gleichzeitig deren Besitzer mitzuteilen, daß seuchenhaftes Verkalben im Bestand vorhanden ist.

Durch die gesetzlichen Bestimmungen und die noch zu erwähnende gerichtliche Regelung des Viehhandels (S. 430) hat die frühere starke Weiterverbreitung des Abortus nachgelassen [JENSEN (1931)].

In *Norwegen* ist seit 1903 die Anzeigepflicht und das Verbot der Abgabe infizierter Tiere ohne Deklaration eingeführt worden. 1907 ist der infektiöse Abortus des Rindes unter die im norwegischen Tierseuchengesetz aufgeführten Seuchen aufgenommen worden [C. O. JENSEN (1928)]. Dem Besitzer ist verboten, Tiere, die er mit dieser Krankheit behaftet glaubt, auf Märkte oder Tierschauen, in einen fremden Stall oder auf fremdes Gebiet zu bringen und zu anderen Zwecken als zum Schlachten zu verkaufen. Nach JENSEN (1931) sind die erzielten Ergebnisse insofern als befriedigend zu bezeichnen, als es gelungen ist, die frühere starke Weiterverbreitung der Seuche zu hemmen.

In *Finnland* ist 1928 die Anzeigepflicht eingeführt worden. Neuinfizierte Bestände unterstehen der amtstierärztlichen Kontrolle. Die Untersuchungskosten werden teilweise vom Staat übernommen. Es ist verboten, Tiere aus verseuchten Beständen zu Zuchtzwecken zu verkaufen, auf Ausstellungen oder auf gemeinschaftliche Weide zu schicken. Stiere aus verseuchten Gehöften dürfen fremde Kühe nicht decken. Die Milch darf nur im pasteurisierten Zustand an andere Bestände abgegeben werden. Der betreffende Bestand kann frühestens 2 Jahre nach dem letzten Abortusfall gegen gewisse Verpflichtungen des Besitzers freigegeben werden (HENRICSSON).

In der *Tschechoslowakei* werden nach MASCEK unheilbare Kühe, die Abortusbakterien mit der Milch ausscheiden, ausgemerzt.

In den *Vereinigten Staaten von Nordamerika* hat der Staat Georgia angeordnet, daß die Kühe vor der Einführung eine mit Blutuntersuchung verbundene Quarantäne erfolgreich überstehen müssen, falls nicht der Nachweis erbracht wird, daß sie abortusfrei sind. Ferner ist 1921 u. f. Jahre in verschiedenen Staaten (Pennsylvania, Missouri, Illinois, Oregon, Wisconsin und Connecticut [HARMON (1930)]) ein *freiwilliges Bekämpfungsverfahren* eingeführt worden. Diese sog. *Pennsylvaniamethode* schreibt vor: wiederholte Blutuntersuchung alle 6 Monate, Meldung aller Tiere mit positiver Blutreaktion oder sonst festgestellter BANG-Infektion oder der Impfung mit lebenden Bakterien, Verbot der Veräußerung der zu kennzeichnenden infizierten Tiere außer mit besonderer Genehmigung, unter Umständen Sperre der infizierten Bestände, Quarantäne einzuführender Tiere und Verbot der Einfuhr infizierter Tiere, Mitteilung der Ergebnisse der Blutuntersuchung und anderer diagnostischer Prüfungen an eine Zentralstelle, Impfstoffkontrolle usw. Die Bestände, die 3mal hintereinander sich als abortusfrei erwiesen haben, werden durch das Ministerium als abortusfrei anerkannt (akkreditiert). In Wisconsin unterstehen nach WISNICKY und BARSON 8000 Herden der Kontrolle. Die mit der Pennsylvaniamethode erzielten Erfolge sind nach HARMON (1930) beachtlich. Nach BARNES (1930) haben in *USA.* 9 Staaten die Blutuntersuchung importierter Rinder angeordnet, 7 Staaten schließen positiv reagierende Tiere von der Ein-

fuhr aus, 19 Staaten haben besondere Bekämpfungsvorschriften erlassen, 6 Staaten verbieten den Verkauf positiver Tiere ohne Genehmigung, 11 Staaten verfügen über anerkannt abortusfreie Herden. In 24 Staaten sind keinerlei Bekämpfungsvorschriften bisher erlassen worden, aber in 16 Staaten davon steht die Einführung bevor.

In der *Südafrikanischen Union* wurde die zuvor eingeführte Anzeigepflicht für den Abortus wegen der zu großen Verbreitung des Abortus und seines besonders gearteten Charakters wieder aufgehoben.

In *forensischen* Fällen genügt die serologische Untersuchung der Blutproben nicht (S. 402), sondern es sind außerdem das Nachgeburtmaterial sowohl mikroskopisch (S. 332) als auch serologisch [Antigenreaktion mit Kochextrakt von verändertem Kotyledonengewebe als Antigen nach HOLTH (S. 406)] zu untersuchen. Bei zweifelhaftem Ausfall der mikroskopischen Prüfung sind Kaninchen mit dem genannten Kochextrakt intravenös vorzubehandeln und 8—10 Tage später ihr Blutserumtiter im Agglutinations- und Komplementbindungsversuch festzustellen.

In *Dänemark* gehört das seuchenhafte Verwerfen nach den dortigen allgemeinen Rechtsprinzipien zu den *Gewährsfehlern*. Es gibt jährlich zu vielen Prozessen Anlaß, bei denen der Schadenersatz nicht nur für die betreffende Kuh, sondern auch für den ganzen, durch die Einschleppung des seuchenhaften Verwerfens in dem Bestand verursachten Schaden geltend gemacht wird. Hierdurch sind die Käufer und die Viehhändler vorsichtiger geworden, und der Viehhandel in guter Weise beeinflußt worden [JENSEN (1931)].

Literatur.

- ALESSANDRINI, A. e M. SABATUCCI: La tripaflavina quale mezzo di differenziazione dei microbi de genere Brucella. Ann. Igiene **41**, 29 (1931); **41**, 852 (1931).
- AMOSS, H. L. and M. A. POSTON: Undulant fever; isolation of the Brucella organism from the stools. J. amer. med. Assoc. **93**, 170 (1929).
- ANANIADÉS et MIAOULIS: L'avortement épizootique des brebis en Grèce. Rev. gén. Méd. vét. **1931**, No 480, 721.
- ANCESECHI, L. e P. BERTOLANI: Cenni eziologici e breve contributo al trattamento sierovaccinale relativi alle malattia dell'aborto. Clin. vet. **48**, 795 (1925).
- ANDERSEN, C. W. og A. THOMSEN: Über das Vorkommen von Abortbacillen in Handelsmilch aus Kopenhagener Molkereien. Mschr. Dyrlaeger **41**, 257 (1929).
- ANGHELOFF: Bull. Office internat. epizoot. **5**, 191 (1931).
- ANTONI, V. DE: Sulla sostanza aspecificamente agglutinabile nei batteri del gruppo Brucella. Boll. Ist. sieroter. milan. **8** (1929).
- ASCOLI, A.: Über die Reinzüchtung des BANGschen Bacillus. Z. Hyg. **75**, 172 (1913); Deutung und Reichweite der Immunität beim seuchenhaften Abortus der Kühe. Z. Infek.krkh. Haustiere **17**, 156 (1916).
- BACH, F. W.: Ein Beitrag zum Vorkommen der BANG-Infektion des Menschen in Nordwestdeutschland. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **36**, 158 (1932).
- BAIL, O.: Bakterienaggressine. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS und UHLENHUTH, 3. Aufl., Bd. 2 I, S. 635. 1928.
- BANG, BERNHARD: Der infektiöse Abortus der Rinder. Mschr. Dyrlaeger **1896**, 146.
- Die Ätiologie des seuchenhaften (infektiösen) Verwerfens. Z. Tiermed., N. F. **1**, 241 (1897).
- Das seuchenhafte Verwerfen der Rinder. Arch. Tierheilk. **33**, 312 (1907).
- BANG, O.: Schutzimpfung gegen den infektiösen Abortus. Handbuch der Serumtherapie und Serundiagnostik in der Veterinärmedizin, herausgeg. von KLIMMER und WOLFF-EISNER. Leipzig 1911; Brucella abortus bei der Kuh und ihre pathogene Rolle beim

- Menschen in Dänemark. Vortr. 1. internat. Mikrobiol. Kongr. Paris 1930. Ref. Zbl. Hyg. **23**, 83 (1931).
- BANG, O.: Über die Schutzimpfung mit lebenden Kulturen gegen das seuchenhafte Verwerfen des Rindes. Festschr. f. EUGEN FRÖHNER. Stuttgart 1928; Internat. milchwirtsch. Kongr. 14.—17. Juli 1931, S. 117.
- Brucellosen. 2. Congr. internat. Path. Comparée. Paris 1931.
- u. BENEDIXEN: Hautinfektionsversuche bei Rindern mit Abortusbacillen (Vortragsbericht). Tierärztl. Rdsch. **1931**, 770.
- — Om Forekomsten of Abortbakterier (Bacterium abortus BANG) i Maelk of Koer, der har Kastet. Medlemsblad for den Danske Dyrlaegeforening **11**, 145 (1928); **15**, Nr 1 (1932).
- — Untersuchungen über latente Euterinfektionen beim Rind, hervorgerufen durch Abortusbakterien. Z. Infekt.krkh. Haustiere **42**, 81 (1932).
- BARGER, E. H. and F. M. HAYES: The discharge of Bacterium abortus in the feces of calves fed milk containing the organism. J. amer. vet. med. Assoc. **66** (19), 328 (1925).
- BARKER, J. R.: Infection of cattle with bacillus abortus. Vet. Rec. **6**, 677 (1926).
- BARNES, M. F.: BANG disease. Cornell Veterinarian **20**, 249 (1930).
- Bovine infectious abortion. J. amer. vet. med. Assoc. **61**, 133 (1922).
- Bovine infectious abortion: Prevention and control. J. amer. vet. med. Assoc. **67**, 54 (1925).
- Bovine abortion-prevention and control — further remarks. J. amer. vet. med. Assoc. **68**, 429 (1926).
- and BRUECKNER A. L.: BANG Bacillus Disease (Bovine infectious abortion). Prevention and control. Vet. Med. **22**, 151 (1927).
- and H. R. CHURCH: Progress of BANG bacillus disease control in Pennsylvania. J. amer. vet. med. Assoc. **72** (25), 901 (1928).
- BARRIER, CARNOT, MARCHOUX, K. VALLÉE et NETTER: Sur la fièvre ondulante d'origine bovine. Bull. Acad. méd. Paris, III., **105**, 255 (1931).
- BASSET-SMITH: Mittelmeer- oder Maltafieber; in Handbuch der Tropenkrankheiten von MENSE, 1907.
- Mediterranean or undulant fever. Brit. med. J. **1922 II**, 902.
- BAUER, J.: Morbus BANG im Kindesalter. Kinderärztl. Praxis **2**, 150 (1931).
- BAXTER, J. S.: Undulant fever in Northern Ireland. Brit. med. J. **1931**, 97.
- BEACH, B. A.: Abortion of sows. Wis. Agr. Exp. Sta. Ann. Rpt. Bull. **339**, 13 (1921).
- BELFANTI: Über den Wert einiger neuer Diagnosen beim infektiösen Abortus. Z. Infekt.krkh. Haustiere **12**, 1 (1912).
- BENGOA, J. G.: Betrachtungen über Febris undulans. Rev. Hig. y San. pec. **21**, 744 (1931).
- BENNETTS, H. W. and J. F. FILMER: A note on the association of Bacillus abortus with suppurations in the horse. Austral. vet. **7**, 74 (1931).
- BERENZ, H.: Welchen Wert haben die serologischen Untersuchungsmethoden beim Abortus infectiosus (BANG)? Vet.-med. Diss. Leipzig 1928.
- BERGMAN, A. M.: Die Bekämpfung des seuchenhaften Abortus der Kuh. 2. Nord. vet. Mötets Fhd. **1922**, 222.
- og E. ÅGREN: Vaccinationsförsök mot smittsan Kastning hos nötkreatur i Sverige. Skand. vet. Tidskr. **1923**, 181.
- BEVAN: Infektiöser Abortus bei Rindern. Bemerkung über Agglutination. Tierärztl. Rdsch. **1925**, 379 (Ref.).
- BEVAN, LL. E. W.: Notes on an outbreak of infectious Abortion. Vet. J. **87**, 580 (1931).
- BIELING, K.: Untersuchungen über die Erreger des undulierenden Fiebers. Z. Hyg. **111**, 728 (1930).
- BIERRING, W. L.: Clinical characteristics of undulant fever based on a study of 150 cases. J. amer. med. Assoc. **93**, 897 (1929); Zbl. Bakter. I Ref. **97**, 80 (1930).
- BIRCH, R. R.: BANG abortion disease in relation to interherd transfer of cattle (Übertragung des Rinderabortus von Herde zu Herde). Cornell Veterinarian **20**, 123 (1930).
- Some principles underlying official regulations for the control of BANG's disease. Cornell Veterinarian **22**, 134 (1932).
- and H. L. GILMAN: An experimental study of BANG abortion disease in cattle. Cornell Veterinarian **14**, 101 (1924).

- BIRCH, R. R. and H. L. GILMAN: The agglutination test as an aid in handling BANG abortion disease. *Cornell Veterinarian* **16**, 127 (1926).
- BISCHOFBERGER, W.: Febris undulans BANG des Menschen, übertragen durch Schweine. *Schweiz. med. Wschr.* **1931**, 978.
- BLANCK, E.: Finnas serologiskt skiljbara typer av den BANGska Abortbakterier? *Skand. vet. Tidskr.* **1925**, 113.
- BOAK, R. and C. M. CARPENTER: The thermal death point of *Brucella abortus* in milk. *J. inf. Dis.* **43**, 327 (1928).
- — *Brucella abortus* agglutinins in porcine blood. *J. inf. Dis.* **46**, 425 (1930).
- — Lethal temperatures for porcine strains of *Brucella abortus*, with special reference to pasteurization. *J. inf. Dis.* **49**, 485 (1931).
- BOCK, S.: Über die Bacillus-BANG-Infektion beim Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 1733; *Württemberg. med. Korresp.bl.* **1929**, Nr 37.
- BOERNER, F.: Glanders and bovine abortion complement fixing antibodies in two apparently normal horses. *J. amer. vet. med. Assoc.* **63**, 591 (1923).
- and E. L. STUBBS: Technic and comparative studies of the agglutination and complement-fixation test for bovine infectious abortion. *J. amer. vet. med. Assoc.* **65** (18), 425 (1924).
- BOGENSCHNEIDER, J.: Beiträge zur Frage der Ausscheidung der Abortusbacillen nach subcutaner Impfung mit lebender Kultur. *Vet.-med. Diss. Berlin* **1923**.
- BONCINELLI U.: Modificazioni osservative in stipiti di *Brucella melitensis* ripetutamente coltivati in brodo. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **6**, 377 (1927).
- BONGARDT: Untersuchungen über die Verbreitung und die Bedeutung des infektiösen Abortus und des ansteckenden Scheidenkatarrhs. *Vet.-med. Diss. Berlin* 1919; *Arch. Tierheilk.* **47**, 15 (1921).
- BOOTH, T. O.: BANGs disease control from a practitioner's viewpoint. *Vet. Med.* **26**, 304 (1931).
- BORNAND M.: Contribution à l'étude de *Bacterium abortus*. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* **71**, 245 (1929).
- BOYD, W. L., A. L. DELEZ and C. P. FITCH: The association of *Bacterium abortus* BANG with Hygroma of the Knee of cattle. *Cornell Veterinarian* **1930**, 263.
- BRAUER: Seuchenhaftes Verkalben. Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für das Jahr 1873, Jg. 18, S. 85.
- Abortus. Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für das Jahr 1880, S. 72 u. 77.
- Über die Ursache des seuchenhaften Verkalbens der Kühe und deren neueste Behandlungsweise. *Wschr. Tierheilk. u. Viehzucht* **28**, 429 (1884).
- Über das epizootische Verkalben der Kühe, nebst neuer durch viele Versuche erprobter Behandlungsweise. *Dtsch. Z. Tiermed.* **14**, 95 (1888).
- Gemachte weitere Beobachtungen bei Gelegenheit der Behandlung des epizootischen Verkalbens. *Dtsch. Z. Tiermed.* **21**, 455 (1895).
- BRAUNECK: Die immunisierende Wirkung von Antektrol und Abortin, ausgewertet in Mäuseversuchen. *Vet.-med. Diss. Dresden* 1922.
- BRÖDNER, A.: Über die Dauer der Virulenz und Wachstumsfähigkeit von Rinderabortusbacillen in physiologischer Kochsalzlösung sowie ein Beitrag zur Allergie der Meer-schweinchen, die mit *Corynebacterium abortus infectiosi* BANG infiziert sind. *Vet.-med. Diss. Leipzig* 1926.
- BRÖSS, A.: Über eine grampositive Modifikation des Abortusbacillus BANG. *Vet.-med. Diss. Gießen* 1923.
- BROWN, DUNCAN and HENRY: The fermentation of salts of organic acids as an aid to the differentiation of bacterial types. *J. of Hyg.* **23**, 1.
- BRÜLL, Z.: Beitrag zur Diagnostik des infektiösen Abortus des Rindes. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1911**, 721.
- BUCHHEISTER, A.: Untersuchungen über den infektiösen Abortus BANG auf dem Lehrgut Adendorf. *Diss. Hannover* 1929.
- BÜCHLI, K.: Seuchenhafter Abortus bei Kühen. *Meded. Rijksseruminricht.* **1**, 121 (1917).
- Präventive Behandlung der Rinder mit lebenden Abortusbakterien. *Tijdschr. Diergeneesk.* **54**, 897 (1927).

- BUCK, J. M.: The differentiation of primary isolations of *Bacterium melitense* by atmospheric requirements. *J. agricult. Res. (U. S.)* **29**, 585 (1924); **31**, 663 (1925).
- and G. T. CREECH: Abortion-bacterin treatment of cows having udders infected by *Bacterium abortus*. *J. agricult. Res.* **31**, 663 (1925).
- BURNET, ET.: Différenciation de *B. paramelitensis* par la floculation sous l'action de la chaleur. *C. r. Acad. Sci. Paris* **180**, 2085 (1925).
- La thermo-agglutination et l'évolution de l'espèce *brucella*. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **17**, 128 (1928).
- et E. CONSEIL: *Brucella melitensis* et *Brucella abortus*; leur pouvoir pathogène pour l'homme et le singe. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **18**, 31 (1929).
- et LAGOANÈRE J. L.: Pouvoir pathogène du *M. melitensis* et du *B. abortus* pour le rat et le souris. **13**, 182; *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **1924**, 131.
- BUXTON, J. B.: Some further experiments in the prevention of bovine epizootic abortion. *Vet. J.* **70**, 507 (1914).
- CADÉOT: La fièvre ondulante dans le Gers. *Rev. vét.* **81**, 255 (1929).
- CAMERON, H. ST.: The Vitability of *Brucella abortus*. *Cornell Veterinarian* **22**, 212 (1932).
- CAPPACCINI: Tre casi di febbre ondulante da *Bacillus abortus* nell'uomo. *Policlinico, sez. prat.*, **1929**, 1787.
- CARPENTER, C. F.: Experiences in eradicating BANGS disease in three infected herds of cattle. *J. amer. vet. med. Assoc.* **81**, 46 (1932).
- CARPENTER, C. M.: A comparison of strains of *Brucella abortus* isolated from man with those from cattle. *Amer. J. Path.* **1926 II**, 455; *Jber. Vet.-Med.* **1926**, 1136.
- Results of injecting pregnant heifers with *Brucella abortus* isolated from man. *J. amer. vet. med. Assoc.* **70** (23), 459 (1927).
- Abortus infection in man. *Vet. Med.* **1927**, 487.
- Bact. abortum invasion of the tissues of calves from the ingestion of infected milk. *Cornell Veterinarian* **14**, 16 (1924).
- *Brucella abortus* in udders of vaccinated and naturally infected cattle. *Cornell Veterinarian* **16**, 133 (1926).
- The natural dissemination of abortus infection. *Cornell Veterinarian* **17**, 276 (1927).
- and R. BOAK: Isolation of *Brucella abortus* from a human fetus. *J. amer. med. Assoc.* **96**, 1212 (1931).
- — *Brucella abortus* in milk dairy products. *J. amer. publ. Health. Assoc.* **18**, 743 (1928).
- — Summary of some *Brucella abortus* studies. *Cornell Veterinarian* **18**, 204 (1928).
- and H. E. MERRIAM: Undulant fever from *Brucella abortus*. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 1269 (1926); *Zbl. Bakter. I Ref.* **85**, 462.
- and C. J. PARSHALL: A study of milk from cows showing no agglutinins for *Brucella abortus* in their blood serum. *Cornell Veterinarian* **17**, 234 (1927).
- CAVE: Futol, ein Mittel gegen das seuchenhafte Verwerfen der Kühe. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1905**, 690.
- CENIÉ, C. u. A. TODOROFF: Der Einfluß verschiedener physikalischer und chemischer Mittel auf die Agglutinabilität des BANGSchen *Bacillus*. *Vet. Sbirka.* **1926**, 47. *Ref. Jber. Vet.-Med.* **1926**, 1121.
- CÉSARI, E.: La prophylaxie vétérinaire de la fièvre méditerranéenne. *Rec. Méd. vét. Bull. soc. centr. Méd. vét.* **99**, 327 (1923).
- Prophylaxie de la fièvre méditerranéenne. Diagnostic de l'infection mélitensique chez les animaux. *Rev. gén. Méd. vét.* **37**, 1 (1928).
- Contagious abortion and undulant fever. *Brit. med. J.* **1925**, 554.
- Contagious bovine abortion and undulant fever. *Brit. med. J.* **1926**, 353.
- CHARLES, J. A. and S. H. WARREN: A further case of *Brucella abortus* infection in man. *Lancet* **1929**, 386.
- CLARK, C. F.: Correlation of blood reactions with the breeding records over a period of years in a abortion-infected herd of cattle. *J. amer. vet. med. Assoc.* **79**, 290 (1931).
- Experiences in eradicating BANG's disease in three infected herds of cattle. *J. amer. med. Assoc. vet.* **81**, 54 (1932).
- CLARK, T.: Sur la fièvre ondulante aux États-Unis. Recherches récentes sur la fièvre ondulante aux États-Unis d'Amérique. *Bull. mens. off. internat. Hyg. Publ.* **19**, 10, 1460; *Bull. off. internat. Hyg.* **21**, 429 (1929).

- COLEMAN, OWEN and DACREY: Fermentation of monosaccharids by organisms of the abortus-melitensis group. *J. Labor. a. clin. Med.* **15**, 641 (1930).
- COMINOTTI, L.: Infezione da bacillo di BANG nel toro. *Clin. vet.* **1923**, 71.
- Ausscheidung des Bacterium abortus (BANG) durch das Euter bei Kühen nach Impfung mit lebenden Kulturen desselben Bacteriums. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1931**, 465.
- Committee on Epizootic abortion*: Rep. of the Dep., Part I and Appendix to Part I. London 1909.
- CONKLIN, R. B., J. B. MCCARTHY, R. R. THOMPSON and L. J. PUGSLEY: Clinical, bacteriological and physio-chemical studies of the pregnant bovine uterus. *Cornell Veterinarian* **21**, 177 (1931).
- CONNAWAY, J. W., A. J. DURANT and H. G. NEWMAN: Contagious abortion investigations. *Missouri exper. Stat. Bull.* **1925**, No 228, 84.
- — — Infectious abortions in swine. *Univ. Mo. Exp. Sta. Bull.* **187** (1921).
- COOLEIDGE, S. H.: Agglutination test as a means of studying the presence of Bacterium abortus in milk. *J. agricult. Res.* **5**, Nr 19 (1916).
- COOLIDGE: A Bacterium abortus pathogenic for human beings. *J. med. Res.* **34**, 459 (1916).
- COTTON, W. E.: The persistence of the bacillus of infectious abortion in tissues of animals. *Amer. vet. Rev.* **44**, 307 (1913).
- Abortion disease of cattle. *J. amer. vet. med. Assoc.* **55**, 513 (1919).
- Infectious abortion of cattle, sheep and swine in the United States. *Verh. 11. internat. tierärztl. Kongr.* **2**, 133 (1931); Abortion control in Minnesota. *Vet. Med.* **26**, 98 (1931).
- and J. M. Buck: Bureau of animal industry researches on infectious abortion. *J. amer. vet. med. Assoc.* **78**, 306 (1931).
- — Abortion disease. Tests give information on the presence of this malady. *Yearbook of Agriculture* **1931**, 94.
- — Further researches on BANG's disease. *J. amer. vet. med. Assoc.* **80**, 342 (1932).
- COURTEHOUX, P. A. M. J.: Contribution à l'étude de la chimiothérapie de l'avortement épizootique des bovidés. *Vet.-med. Diss. Paris* 1931.
- CRUICKSHANK, R. and W. J. BARBOUR: The incidence and source of Brucella abortus infection in man. *Lancet* **1931**, 852.
- CRUZEL: Avortement. *J. Méd. vét. théor. et prat.* **3**, 153, 205 (1832).
- CURSCHMANN, H.: Klinisches über die BANG-Infektion beim Menschen. *Med. Klin.* **1929**, 417.
- DALKIEWICZ, H.: Ergebnisse der 3jährigen Versuche auf dem Gebiete der Bekämpfung des Abortus epizooticus in Galizien. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1916**, 553, 565, 580.
- DALRYMPLE-CHAMPNEYS, W.: Undulant fever with special reference to animal sources of infection and the possibility of its prevalence in England and Wales. *Rep. publ. health a. med. subj.* **1929**, Nr 56, 78.
- DAMM: Wechselrede zum Thema Rinderabortus auf 6. Tagung der Fachtierärzte für Aufzuchtkrankheiten. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1931**, 736.
- DARSIN, E.: Zur Serodiagnose des BANGschen Abortbacteriums beim Menschen nach Untersuchungen in Lettland. *Zbl. Bakter. I Orig.* **115**, 457 (1930).
- DECLICH, M. e A. ZANZUCCHI: Aborto epizootico e metrite postabortiva curata con auto-vaccino polibatterico. *Clin. vet.* **49**, 197 (1926).
- DEHNER, O.: Beitrag zur Kenntnis der Bedeutung der Lipoidbindungsreaktion nach MEINICKE für die Diagnostik des infektiösen Abortus des Rindes. *Mh. Tierheilk.* **34**, 543 (1924).
- DETRE, L. u. N. ROHANYI: Über die Diagnostik des infektiösen Abortus des Rindes mit Hilfe der Agglutinations- und mikroskopischen Untersuchung. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1922**, 345.
- DIETEL, FR.: Bacillus-abortus-BANG-Infektionen beim Menschen. *Münch. med. Wschr.* **1927**, 1704.
- DOMINGO, P. et G. LOPEZ: Études sur la fièvre de Malte, Bacille de BANG et Micrococcus de BRUCE; methode de différenciation. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 809 (1925).
- DONHAM, C. R. and C. P. FITCH: The relation of time element to the results obtained by the rapid agglutination test for the diagnosis of BANG disease. *J. amer. vet. med. Assoc.* **80**, 839 (1932).
- DORIA, R.: Sopra un caso d'infezione da bacillo di BANG nell'uomo. *Policlinico* **48**, 2385 (1928).
- DOYLE, L. P. and R. S. SPRAY: Infectious abortion in swine. *J. inf. Dis.* **27**, 2, 165 (1920).

- DRESCHER: 5. Fachtierärztetag. f. Aufzuchtkrkh. Stuttgart 1929, Hannover 1930, S. 88. Münch. tierärztl. Wschr. **1932**, 167 (Fußnote).
- DRESCHER u. HOPFENGÄRTNER: Die Haltbarkeit der BANGschen Abortusbacillen in Milch und Milchprodukten. Münch. tierärztl. Wschr. **1930**, 465, 485, 496, 507, 519, 533.
- DUBOIS, M.: Malta fever in fowls. Rev. vét. **67**, 490 (1910).
- DUNCAN, J. T.: The rôle of the domestic cow in the epidemiology of undulant fever. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **18**, 318 (1924).
- Contagious abortion and undulant fever. Brit. med. J. **1925 I**, 554.
- EBER, A.: Zusammenfassende Bemerkungen über Ätiologie, Diagnose und Epidemiologie des seuchenhaften Abortus der Rinder. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1922**, 520 (Ref.).
- Das seuchenhafte Verkalben und seine Bekämpfung. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1923**, 281, 340.
- Weitere Erfahrungen und Beobachtungen über das seuchenhafte Verkalben und seine Bekämpfung mit Hilfe virulenter Impfstoffe. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1927**, 707.
- EGGELING, P.: Über Sterilität in Abortusbeständen. Arch. Tierheilk. **51**, 234 (1924).
- EHRlich, K.: Die Bekämpfung des seuchenhaften Verkalbens mit besonderer Berücksichtigung der Impfungen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1923**, 314.
- Schützt die Impfung mit lebenden Abortusbakterien Jungrinder gegen seuchenhaftes Verwerfen? Dtsch. tierärztl. Wschr. **1926**, 289.
- Erfahrungen mit verschiedenen diagnostischen Methoden zur Feststellung des seuchenhaften Verkalbens. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1928**, 56.
- EICKMANN u. SÖNTGEN: Mitteilungen aus dem Bakteriologischen Institut der Landwirtschaftskammer für die Rheinprovinz in Bonn: Seuchenhaftes Verkalben. Tierärztl. Rdsch. **1923**, 603.
- — Eine Methode zur beschleunigten Feststellung des infektiösen Abortus des Rindes in mikroskopisch und kulturell zweifelhaften Fällen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1924**, 386.
- ELKELES, S.: Zur Diagnose und Epidemiologie der BANG-Infektion des Menschen. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **41**, 322, 325.
- EMMEL, M. W.: The susceptibility of the turkey, pigeon, pheasant, duck and goose to Brucella disease. J. amer. vet. med. Assoc. **77**, 185 (1930).
- EMMEL, W. and M. L. BOEVERS: The differentiation of pasteurella avicida and brucella infectious in the fowl. J. amer. vet. med. Assoc. **81**, 93 (1932).
- EMMEL, M. W. and J. FOREST HUDDLESON: The susceptibility of the guinea pig fowl to Brucella disease. J. amer. vet. med. Assoc. **79**, 228 (1931).
- ERNST: Zur Bekämpfung des seuchenhaften Verwerfens der Rinder. Grundriß der Milchhygiene, 2. Aufl., 1926, S. 196. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1924**, 400.
- EVANS, ALICE C.: Bacillus abortus in market milk. Science (N. Y.) n. ser. **42**, 352 (1915); Zbl. Bakter. I Ref. **63**, 526 (1915); Bacillus abortus in market milk. Wash. Acad. of Sci. **5**, 122 (1915); Zbl. Bakter. I Ref. **66**, 133 (1918).
- Studies on Brucella (Alcaligenes) melitensis. U. S. Publ. Health Serv. Hyg. Labor. Bull. **1925**, Nr. 143.
- Nomenclature of Abortus melitensis-Group of bacteriological microorganisms. Publ. Health Rep. **38**, 1943 (1923).
- FABYAN, M.: A contribution to the pathogenesis of B. abortus (BANG). J. med. Res. **26**, 441 (1912).
- The persistence of B. abortus (BANG) in the tissues of inoculated animals. J. med. Res. **28**, 82 (1913).
- FARBAR, M. E. u. F. P. MATHEWS: An epidemic of undulant fever with a study of the associated milk supply. Ann. int. Med. **2**, 875 (1929).
- FARBER, J.: Retentio secundinarum. Tierärztl. Rdsch. **1932**, 464.
- FARGEL: Über das Vorkommen von speziellen Agglutininen und Amboceptoren nach Impfung mit lebenden und abgetöteten Abortusbacillen im Blute von Rindern. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1924**, 598.
- FAVILLI, G.: Untersuchung über die Fähigkeit der Bakterien der Brucella melitensis-Gruppe H₂S zu produzieren. Die Produktion von H₂S als Kriterium für die Differenzierung der verschiedenen Varietäten der Brucellagruppe. Zbl. Bakter. I Orig. **120**, 24 (1931).
- Ancora cui rapporti fra B. di BANG e B. melitensis. I fondamenti della dottrina unicista e della dottrina dualista. Minerva Med. **1926**, 865.

- FAVILLI, G.: Ricerche comparative sulla morfologia del *B. melitensis* e del *B. abortus* (BANG). *Sperimentale* **79**, 1041 (1925).
- Ricerche e considerazioni critiche sulla febbre mediterranea e sull'aborto epizootico. *Sperimentale* **80**, 41 (1926).
- Studi sui batteri «*Brucella melitensis*». Le varietà *abortus*, *melitensis*, *paramelitensis* e i loro reciproci rapporti. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **6**, 341 (1927).
- FEUSIER, M. L. and K. F. MEYER: Principles in serologic grouping of *B. abortus* and *B. melitensis*. Correlation between absorption and agglutination tests. *J. inf. Dis.* **27**, 185 (1920).
- FICALI, G. e A. ALESSANDRINI: La setticemia da «*Bacillus abortus*» (BANG) nell'uomo. *Ann. Igiene* **35**, 1 (1925).
- FISCHER: Ein Fall von BANG-Infektion beim Menschen. *Tierärztl. Rdsch.* **1929**, 872.
- FISCHER, KARL: Ein Beitrag zur Diagnose des seuchenhaften Verwerfens der Rinder (*Abortus BANG*) mit Hilfe des Meerschweinchenversuches. *Vet. med. Diss. Wien 1931*; *Wien. tierärztl. Mschr.* **18**, 762 (1931).
- FISCHER, W.: Beitrag zum mikroskopischen Nachweis des *Corynebacterium abortus infectiosi BANG* in den Eihäuten und im Lochialschleim verkalbender Rinder. *Vet.-med. Diss. Leipzig 1925*.
- FITCH, C. P. and W. S. BOYD: Studies of the value of vaccines and bacterins in immunizing cattle to *Bacterium abortus* (BANG). *J. amer. vet. med. Assoc.* **65**, 18, 407 (1924).
- — and LUBBEHUSEN, R. F.: Preliminary Report of experimental Work in the control of bovine infectious abortion. *J. amer. vet. med. Assoc.* **69**, 22, 362 (1926).
- A. L. DELEZ and W. L. BOYD: Duration of the elimination of *Bacterium abortus BANG* in the vaginal and uterine discharges of infected cattle. *J. amer. vet. med. Assoc.* **76**, 680 (1930).
- Preliminary report on the relation of *Bacillus abortus BANG* to fistulae, poll-evils and other suppurations of horses. *J. amer. vet. med. Assoc.* **76**, 17 (1930).
- and R. E. LUBBEHUSEN: A study of the presence of *Bacterium abortus* in the milk of cows which react to the agglutination test. *Cornell Veterinarian* **14**, 299 (1924).
- LUCILLE M. BISHOP and W. L. BOYD: A study of bovine blood, urine and feces for the presence of *Bacterium abortus BANG*. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 555 (1932).
- — — Report of further work on the relation of *Bact. abortus BANG* to fistula and poll-evil of horses. *J. amer. vet. med. Assoc.* **80**, 69 (1932).
- FLEISCHMANN u. RADDATZ: Eine Nahrungsmittelinfektion mit dem *Bacillus abortus BANG*. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 825.
- FLEISCHNER, E. C. and K. F. MEYER: Observations on the presence of the *Bacillus abortus bovinus* in certified milk. *Amer. J. Dis. Childr.* **14**, 157 (1917).
- M. VECKI, E. B. SHAW and K. F. MEYER: The pathogenicity of *Bacterium abortus* and *Bacillus melitensis* for monkeys, studies on the genus *Brucella n. g.* *J. inf. Dis.* **29**, 662 (1921).
- FONTAINE u. LÜTJE: Beiträge zur Spezifitätsfrage der Komplementbindungsmethode bei der Rotzkrankheit. *Z. Vet.kde* **31**, 15 (1919).
- FRANCIS, E.: Agglutininabsorption in undulant fever (*Brucellosis*). *Publ. Health Rep.* **1931**, 2416.
- FRANCK, L.: Handbuch der tierärztlichen Geburtshilfe, S. 269. Berlin 1876. *Dtsch. Z. Tiermed.* **1877**, 368.
- Seuchenhaftes Verwerfen bei Kühen. *Dtsch. Z. Tiermed.* **1881**, 16.
- FRANTA, K.: Zum Nachweis der *Abortus-BANG*-Infektion durch Präcipitation. *Mitt. bakteriolog. u. Serum Inst., Landsberg, Warthe. April-H.*, S. 78. 1931.
- FRANZ: Die Bekämpfung des seuchenhaften Verkalbens mittels Antektrol. *Tierärztl. Rdsch.* **28**, 37 (1922).
- FREL, W.: Übergang des *Bacillus abortus BANG* von Haustieren auf Menschen. *Schweiz. med. Wschr.* **1929**, 334.
- Weibliche Geschlechtsorgane. Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere, herausgegeben von E. JOEST, Bd. 4, 1. Hälfte. 1925.
- Über eine Abortusenzootie bei Mutterschweinen mit Übergang von *BANG*-Bacillen auf den Menschen. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* **74**, 120 (1932).
- FRENDZEL, J. u. Z. SZYMANOWSKI: Zur Differenzierung der S- und R-Stämme des *Bacillus BANG*. *Zbl. Bakter. I Orig.* **119**, 455.

- FRIESS, F.: Über das Vorkommen des *Bacillus abortus* BANG im Blute. Vet.-med. Diss. München 1929.
- FRÖHLICH, R.: Erfahrungen bei der Bekämpfung des seuchenhaften Abortus. Tierärztl. Rdsch. **1931**, 588.
- FUTAMURA, H.: On the serological differentiation of *Bacillus abortus* and *Bacillus melitensis*. J. jap. Soc. vet. Sci. **3**, 127 (1924); Zbl. Bakter. I Ref. **76**, 118 (1925).
- GAGE, E. E. and D. A. GREGORY: Human infection with *Brucella melitensis* variety *abortus* treated with mercurochrome. J. amer. med. Assoc. **87**, 848 (1926).
- GARZIA e IZCARA: L'avortement épizootique chez les brebis. Boll. Ist. sieroter. milan. **1905**, 193. Ref. Rev. gén. Méd. vét. **8**, 429.
- GASARCH: Dtsch. tierärztl. Wschr. **1932**, 575.
- GEIGER, J. C.: Epidemiologic data of Brucellosis, with report of two human cases. J. amer. vet. med. Assoc. **79**, 161 (1931).
- GILBERT, R. and M. B. COLEMAN: Recent cases of undulant fever in New York State. J. inf. Dis. **43**, 273 (1928).
- GILMAN, H. L.: Further studies on the relation of the milk agglutination titre to the elimination of *Bacterium abortus* from the udder of the cow. Cornell Veterinarian **20**, 106 (1930); **21**, 243 (1931).
- *Brucella* agglutinins in the blood of ewes. Cornell Veterinarian **22**, 187 (1932).
- and E. L. BURNETT: *Bact. abortus* infection in the fowl. Cornell Veterinarian **20**, 371 (1930).
- GILTNER, W.: Vaccination against *Brucella abortus* with non-virulent cultures. J. comp. Path. a. ther. **39**, 318 (1926).
- Bibliography on bovine infections abortion. J. amer. vet. med. Assoc. **64**, 399; **66**, 533 (1921—23); **68**, 238 (1924); **70**, 393 (1925); **72**, 114 (1926); **75**, 232 (1927).
- COOLIDGE and HUDDLESON: A study of the milk in bovine infections abortion. J. amer. vet. med. Assoc. **50**, 157 (1917)
- HALLMAN, E. T. and L. H. COOLIDGE: Studies in infections abortiou in cattle. J. amer. vet. med. Assoc. **49**, 320 (1916).
- GIORDANO, A. S.: *Brucella abortus* infectiou in man. J. amer. med. Assoc. **93**, 1957 (1929).
- GLÖCKNER: Ist die Immunität beim infektiösen Verkälben auf bactericide Stoffe zurückzuführen? Dtsch. tierärztl. Wschr. **1921**, 627.
- Erwiderung auf den Artikel von Dr. STICKDORN. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1922**, 132.
- Über die Bildung von Bakteriotropinen bei gegen infektiösen Abortus mit Antektrol geimpften Rindern. Tierärztl. Rdschau **1922**, 248.
- GMINDER, A.: Impfungen gegen den seuchenhaften Abortus des Rindes. Berl. tierärztl. Wschr. **1919**, 163.
- Bakterien beim Pferde und ihre Beziehungen zum seuchenhaften Abortus der Stuten. Arb. Reichsgsdh.amt **52**, 113. Ref. dtsch. tierärztl. Wschr. **1921**, 604.
- Zur Frage der Bekämpfung des ansteckenden Verkälbens. Z. Infekt.krkh. Haustiere **26**, 87 (1924).
- Nachweis von Spirillen als Ursache des ansteckenden Verkälbens auch in Deutschland. Berl. tierärztl. Wschr. **1922**, 184.
- GÖBEL, E.: Beitrag zur Frage der systematischen Abortus- und Sterilitätsbekämpfung. Tierärztl. Rdsch. **1925**, 605.
- GOOD, E. S. and W. V. SMITH: *B. abortus* (BANG) as an etiological factor in infectious abortion in swine. J. Bacter. **4**, 415 (1916).
- GÖTZE, R. u. J. MÜLLER: Über die BANG-Bakterieninfektion der Rinder. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1931**, 721.
- GRAHAM, R. and F. THORP: *Brucella* agglutinins in the blood and milk of cows. J. inf. Dis. **46**, 260 (1930).
- GRAHAM, ROBERT and FRANK THORP, JR.: Studies in chemotherapy of BANG's disease (Bovine infectious Abortion). Cornell Veterinarian **20**, 325 (1930).
- J. B. BOUGHTON and E. A. TUNNICLIFF: The presence of *Bact. abortus* (BANG) in the bulbourethral glands and seminal vesicles of an actively infected boar. Abstr. Bacter. **8**, 22 (1924).
- — — Studies on porcine infectious abortion. Univ. Ill. Agr. Exp. Sta. Bull. **343** (1930).
- GRÄUB, E.: Infektionen bei Menschen durch den *Bacillus* des infektiösen Abortus BANG. Schweiz. Arch. Tierheilk. **69**, 394 (1927).

- GRILICHESS, K. R.: Über die am Züricher Hygiene-Institut ausgeführten BANG-Untersuchungen und über einen metastatischen BANG-Absceß. Schweiz. med. Wschr. 1930, Nr 19, 433.
- GRINSTED, P.: Die Agglutinationsprobe als Diagnosticum beim seuchenhaften Verwerfen des Rindes. Berl. tierärztl. Wschr. 1909, 831 (Ref.); Dtsch. tierärztl. Wschr. 1910, 312 (Ref.).
- GWATKIN, R.: Brucella abortus agglutinins in the blood of sows slaughtered in Toronto. Cornell Veterinarian 21, 77 (1931).
- The rapid macroscopic agglutination test for BANG's disease. J. amer. vet. med. Assoc. 78, 88 (1931).
- Incidence of brucella abortus in the fetal membranes of full-time, reacting cows. Cornell Veterinarian 22, 62 (1932).
- HABS, H.: Bacterium abortus BANG als Erreger septischer Erkrankungen beim Menschen. Z. klin. Med. 108, 445 (1928).
- Die Menschenpathogenität des Bacterium abortus BANG. Klin. Wschr. 1928, 453.
- Febris undulans (Bacterium abortus BANG) in Deutschland. Ergeb. inn. Med. 34, 567 (1928).
- HADLEY, F. B.: Contagious abortion questions answered. Vet. J. 75, 36, 105 (1919).
- Results from immunizing cattle against abortion. J. amer. vet. med. Assoc. 60, 26 (1922).
- and B. S. BEACH: An experimental study of infections abortious in swine. Wiscons. agricult. exper. Stat. Bull. 1922, Nr 55.
- — Die Ergebnisse der Komplementbindung bei der Diagnose des infektiösen Abortus der Rinder. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1913, 532 (Ref.).
- and E. B. OSBORNE: Spontaneous infection with Brucella abortus in the bull. J. amer. vet. med. Assoc. 81, 46 (1932).
- HALLMAN, E. T.: Further studies in the diseases of the reproductive organs of cattle. Cornell Veterinarian 15, 254 (1925).
- HANTZSCHE: Über den diagnostischen Wert der Komplementbindung und die Ophthalmoreaktion bei inf. Abortus der Kühe. Diss. Dresden 1912.
- HARDY, A. V.: Malta fever, a problem for state and municipal laboratories. Publ. Health Rep. 43, 503 (1928).
- Undulant fever, a clinical analysis of 125 cases. J. amer. med. Assoc. 92, 853, 891 (1929).
- Undulant fever. Etiology, epidemiology and laboratory diagnosis. J. amer. med. Assoc. 93, 891; J. Iowa med. Soc. 18, 387 (1928).
- C. F. JORDAN and J. H. BORTS: A further study of Brucella infection in Iowa. Publ. Health Rep. 1932, 187.
- — and G. C. HARDY: Undulant fever. With special reference to a study of Brucella infection in Iowa. Publ. Health Rep. 1930 II, 2433.
- HARMON, E. M.: The significance of disease caused by Bacterium abortus from the standpoint of the agricultural press. J. amer. vet. med. Assoc. 76, 320 (1930).
- HART, G. H. and J. TRAUM: The relation of the subcutaneous administration of living Bacterium abortus to the immunity and carrier problem of bovine infectious abortion. Agricult. exper. Stat. Berkeley. techn. Pap. 1925, Nr 19; Zbl. Bakter. I Ref. 84, 76 (1927).
- HASLEY, D. E.: Further studies on Brucella abortus in certified milk. Amer. J. publ. Health 21, 515 (1931).
- Brucella abortus in certified milk. J. inf. Dis. 46, 430 (1930).
- HASSELTINE, H. E.: A study of the epidemiology of undulant fever. Amer. J. publ. Health 21, 519 (1931).
- and J. W. KNIGHT: Outbreak of undulant fever traced to infected milk supply. Publ. Health Rep. 1931, 2291.
- HASSKÓ, A.: Reagensglasversuche über die Wirkung chemotherapeutischer Mittel auf die BANG-Bacillen. Berl. tierärztl. Wschr. 1931, 519.
- HAUPT, H.: Die Bedeutung und spezifische Diagnostik des infektiösen Abortus der Rinder. Tierärztl. Rdsch. 1914, 352.
- Beitrag zur Pathologie des Fetus infolge Infektion des Muttertieres mit dem BANGschen Abortusbacillus. Tierärztl. Rdsch. 1921, Nr 27.

- HAUPT, H.: Die Bekämpfung des seuchenhaften Verkalbens im Lichte neuerer Forschungsergebnisse. Tierärztl. Rdsch. **1923**, 221, 235.
- Kurze Mitteilung über einen zur Züchtung des Bacterium abortus BANG geeigneten Nährboden. Zbl. Bakter. I Orig. **120**, 130 (1931).
- HAXTHAUSEN, H. u. A. THOMSEN: Brucellausschlag bei Tierärzten. Arch. f. Dermat. **163**, 477 (1931).
- — Brucella-Udslaet hos Dyrslaeger. Mskr. Dyrslaeger **42** (1931).
- HAYES, F. M. and J. TRAUM: Preliminary report on abortion in swine caused by Bacillus abortus (BANG). N. Amer. Vet. **1**, 58 (1920).
- HEDSTRÖM, H.: Untersuchungen über die Zeit, welche nach der Impfung von Meerschweinchen verfließen soll, bevor das Serum des Meerschweinchens mit Abortusantigen zu dem Zwecke untersucht wird, die Anwesenheit oder das Fehlen von Abortusbacillen im Impfmateriel zu konstatieren. Skand. vet. Tidskr. **1930**, 103.
- HENRICSSON, E.: Epizootischer Abortus und Undulantfieber. Stockholm 1932.
- HERMANN, K.: Über die BANGsche Krankheit. Wien. klin. Wschr. **1930**, 1438.
- HERMSTEIN: Schles. Ges. vaterländ. Kultur, 30. Nov. 1928. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 127.
- HERSCHEL, E.: Vergleichende Untersuchungen über die Schutzwirkung von Bakterienextrakt, abgetöteten und lebenden Abortusbacillen gegen das ansteckende Verkalben. Berl. tierärztl. Wschr. **43**, 90.
- HEYDT: Beiträge zur Diagnose des infektiösen Abortus des Rindes und seine Beziehungen zur Sterilität. Vet.-med. Diss. Hannover 1924.
- HIERONYMI, E.: Die Brucella-BANG-Infektion des Pferdes und ihre Beziehungen zu chirurgischen Leiden in der Widerrist- und Genickgegend. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1932**, 593.
- HINDERSSON, R.: Der Wert des Amblosins als Diagnosticum bei dem epidemischen Verwerfen des Rindes. Finska vet. Tidskr. **1913**, 187.
- HIRSCH: Diskussionsbemerkung. Münch. med. Wschr. **1929**, 478.
- HIRSCHBOECK, F. J.: Undulant fever. Minnesota Med. **12**, 590 (1929).
- HOEDEN, J. VAN DER: Agglutinatie-proven met Micrococcus (s. Brucella) melitense Bruce en Bacterium abortus infectiosi BANG. Tijdschr. Diergeneesk. **52**, 42 (1925).
- De Abortusbakterie van het rund (Bacterium abortus infectiosi BANG) zichtverwekker bij den Mensch. Tijdschr. Diergeneesk. **55**, 21—209 (1928).
- Het besmettelijk Verwerpen der Runderen in Verband met Ziekten van den Mensch. Tijdschr. Diergeneesk. **55**, 1065.
- Bijdrage tot de Epidemiologie der Febris undulans van den Mensch in Nederland. Tijdschr. Diergeneesk. **56**, 15, 24, 217, 295 (1929).
- De Abortusbakterie van het rund (Bacterium abortus infectiosi BANG) Zichtverwekker bij den Mensch. Tijdschr. Diergeneesk. **1928**, 55. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **91**, 162.
- Over febris undulans bij den Mensch veroorzaakt door bacterium Abortus infectiosi bovum BANG. Ned. Tijdschr. Geneesk. **1928**, 490. Ref. Zb. Bakter. I Ref. **95**, 162.
- Brucella-Infektionen beim Pferde. Z. Infek.krkh. Haustiere **42**, 1 (1932).
- HOERSCHELMANN, S.: Vet. med. Diss. Hannover 1931.
- HOFFMANN, W.: Die Beschaffenheit der Vorzugsmilch einer mitteldeutschen Großstadt. Vet.-med. Diss. Leipzig 1930.
- HOLL, L.: Infektionen des Menschen durch das Bacterium abortus BANG (Febris undulans). Giorn. Batter. **5**, No 1 (1930) (deutsch); Ref. Zbl. Hyg. **22**, 576 (1930).
- HOLTH, H.: Untersuchungen über einige Bakterienpräparate, welche für die Bekämpfung des ansteckenden Verwerfens des Rindes feilgeboten werden. Mskr. Dyrslaeger **23**, 443 (1911). Ref. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1912**, 511.
- Untersuchungen über die Biologie des Abortusbacillus und die Immunitätsverhältnisse des infektiösen Abortus der Rinder. Z. Infek.krkh. Haustiere **10**, 207, 342 (1911).
- Immunitätsreaktionen als Diagnosticum beim seuchenhaften Abortus des Rindes. Nord. Vet. Tidskr. **1912**, 1.
- Die Bekämpfung des seuchenhaften Abortus der Kuh. Nord. Vet. Mötets. Fh. **1922**, 110.
- Die Agglutination und Komplementbindungsmethode in der Diagnostik des seuchenhaften Verwerfens der Kühe. Berl. tierärztl. Wschr. **1909**, 686.
- Infectious abortion of cattle, sheep and swine. XI. Intern. Tierärztl. Kongreß London **2**, 151 (1930). Ref. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1930**, 554.
- HOPFENGÄRTNER, M.: Das seuchenhafte Verkalben und seine Bekämpfung. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1925**, 783.

- HOTTINGER, A.: Über BANG-Infektionen im Kindesalter. *Klin. Wschr.* **1930**, 1729.
- HOWARTH, J. A. and F. M. HAYES: Brucellosis in the swine herd of the university of California. *J. amer. vet. med. Assoc.* **78**, 830 (1931).
- and J. FOREST HUDDLESON: Naturel Brucella infection in swine. *J. amer. vet. med. Assoc.* **78**, 849 (1931).
- HUDDLESON, J. F.: Copper sulphate Medium for the isolation of *Brucella abortus* (BANG) from milk. 32. annual meeting soc. amer. bacter. **1931**. *J. Bacter.* **21**, Nr 1, 53.
- The differentiation of the species of the genus *Brucella*. *Mich. Stat. Exp. Sta. techn. Bull.* **100** (1929).
- Differentiation of the species of the genus *Brucella*. *J. Bacter.* **2**, 491 (1931).
- The transmission of antibodies (agglutinins and complement-fixing) from mother to fetus in utero. *Cornell Veterinarian* **7**, 284 (1917).
- The importance of an increased carbon dioxide tension in growing *Bacterium abortus* (BANG). *Cornell Veterinarian* **11**, 210 (1921).
- Studies in infectious abortion. *J. amer. med. Assoc.* **58** (11), 524 (1921).
- The comparative pathogenicity of several strains of *Bacterium abortus* (BANG). *Mich. agr. col., Agricult. exper. Stat. techn. Bull.* März **1922**, Nr 55. *Ref. Cornell Veterinarian* **15**, 343 (1925).
- Is *Bacterium abortus* pathogenic for human beings? *J. amer. med. Assoc.* **86**, 943 (1926).
- Studies on a non-virulent living culture of *Bacterium abortus* towards protective vaccination of cattle against bovine infectious abortion (BANG's abortion disease). *Mich. agr. col. exper. Stat. Techn. Bull.* July **1924**, Nr 65; *Zbl. Bakter. I Ref.* **81**, 122 (1926).
- Differentiation of the species of the genus *Brucella*. *Amer. J. publ. Health* **21**, 491 (1931).
- and ABELL: Rapid macroscopic agglutination for the serum diagnosis of BANG's abortion disease. *J. inf. Dis.* **42**, 242 (1928).
- Behaviour of *Brucella melitensis* and *abortus* toward gentian violet. *J. inf. Dis.* **43**, 81.
- and M. W. EMMEL: The pathogenicity of the species of the genus *Brucella* for the fowl. *Mich. Stat. techn. Bull.* Aug. **1929**, Nr 103.
- and E. T. HALLMAN: The pathogenicity of the species of the genus *Brucella* for monkeys. *J. inf. Dis.* **45**, 293 (1929).
- and D. E. HASLEY: The significance of *Bacterium abortus* antibodies (agglutinins and complement-fixing) found in the sera of calves at birth or after nursing. *Mich. Stat. techn. Bull.* **1924**, 66; *Zbl. Bakter. I Ref.* **81**, 122 (1926).
- and H. W. JOHNSEN.: The significance of *Brucella* agglutinins in the blood of veterinarians. *J. amer. med. Assoc.* **94**, 1905 (1930).
- and L. H. SMITH: A critical study of the *Brucella* agglutination reaction and abortion rate in a herd of cattle under natural conditions. *J. amer. vet. med. Assoc.* **79** (1931).
- HUHTALA, E.: Beobachtungen bei der Bekämpfung des ansteckenden Verwerfens. *Finska Vet.-Tidskr. (finnisch)* **37**, 27, 53, 92 (1931). *Jber. vet. Med.* **51**, 1133 (1932).
- HULTÉN, O.: BANG-Infektion bei Pferd. *Sv. Vet.-tidskr.* **36**, 25, 63 (1931).
- HUTYRA, FR. VON u. J. MAREK: Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere, 5. Aufl. Bd. 1, S. 772. 1920.
- INGARDI: Della sierovaccinazione nell'aborto infettivo delle cavalle. *Clin. vet.* **1923**, 54.
- JADASSOHN, WERNER: *Brucella*. BANG-Ausschlag und Urticaria bei Tierärzten. *Arch. f. Dermat.* **164**, 656 (1932).
- JAFFÉ, R. H.: Über die experimentelle Infektion des Meerschweinchens mit dem *Bacillus melitensis* (BRUCE) und dem *Bacillus abortus* (BANG). *Virchows Arch.* **238**, 119 (1922).
- JAMES, W. A.: *Brucella suis* a cause of lameness in swine. *Vet. Med.* **26**, 379 (1931).
- JENSEN, C. O.: Til Belysning af den „ikke-smitsome“ Kastnings hyppighed. *Mskr. Dyrlaeger* **31**, 1 (1919).
- Den HOLTHSke Antigenreaktions Anvendalighed ved kastningens diagnosticering. *Mskr Dyrlaeger* **32**, 355 (1920).
- Die Bekämpfung des ansteckenden Verwerfens des Rindes. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1921**, 667 (Ref.). Aus dem Gebiete der Bekämpfung und der Diagnostizierung des seuchenhaften Rinderabortus in Dänemark. *Festschrift für Prof. FRÖHNER*, 1928.
- Über die Bekämpfung des infektiösen Rinderabortus in Dänemark. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1931**, 733.
- JENSEN, J. P.: Spondylitis e bacillo abortus (BANG). *Hosp.tid. (dän.)* **1928 I**, 637.

- JOHNE, A.: Das Verkalben der Kühe. Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für das Jahr 1872, S. 134.
- JOHNSON, HOWARD, W. and FOREST HUDDLESON: Natural Brucella infection in swine. J. amer. vet. med. Assoc. **78**, 849 (1931).
- JORDAN, C. F.: Infection in the epidemiology of undulant fever in the general population and in selected groups in Iowa. J. inf. Dis. **48**, 526 (1931); Zbl. Bakter. I (Ref.) **104**, 161 (1931).
- and J. H. BORTS: Double infection by organisms of the Brucella group. Report of a case. Publ. Health Rep. **1931 II**, 2437.
- KARSTEN: Wie gestaltet sich auf Grund unserer heutigen Kenntnisse die Bekämpfung des seuchenhaften Verkalbens? Dtsch. tierärztl. Wschr. **1924**, 772.
- Maßnahmen zur Bekämpfung des seuchenhaften Verkalbens. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1925**, 786; **1929**, 801.
- Läßt sich die Einschleppung und Ausbreitung des seuchenhaften Verkalbens durch regelmäßige Blutuntersuchung verhindern? Dtsch. tierärztl. Wschr. **1927**, 201.
- Über die Feststellung des seuchenhaften Verkalbens durch den Nachweis von Agglutininen und komplementablenkenden Amboceptoren im Milchserum der Kühe. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1931**, 561.
- Das seuchenhafte Verkalben mit Berücksichtigung der Frage nach der Zweckmäßigkeit veterinärpolizeilicher Maßnahmen. **1929**, 801.
- Impfung tragender Tiere mit lebenden Abortus-BANG-Bacillen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1931**, 385.
- KEEFER, C. S.: Report of a case of maltafever originating in Baltimore. Hopkins Hosp. Bull. **35**, 6 (1924).
- KHALED, Z.: A comparative study of bovine abortion and undulant fever from the bacteriological point of view. J. Hyg. **20**, 319 (1921).
- KING, M. J. and D. W. CALDWELL: Brucella abortus in milk supply as a source of agglutinins in human sera. Amer. J. med. Sci. **178**, 115 (1929).
- KIRSCHNER u. KUNST: Über das Vorkommen des infektiösen Abortus bei Rindern in Niederländisch-Indien und seine Bedeutung für die Humanpathologie. Nederl.-Indië Bl. Diergeneesk. en Dierent. **37**, 242 (1925).
- KITSELMAN, CHAS. H.: Results of blood testing for abortion disease. Vet. Med. **26**, 197 (1931).
- BANG's disease (contagious abortion) in cattle, and its relation to undulant fever in man. J. amer. vet. med. Assoc. **80**, 828 (1932).
- KITT, TH.: Bakterienkunde und pathologische Mikroskopie, 1908, S. 501.
- KLARIN, E.: Smittsam Kastning hos nötkreatur. Skand. Vet.tidskr. **14**, 17 (1924).
- KLIMMER, MARTIN (1): Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den BANGschen Bacillus verursachten Abortus. Ergebnisse der Immunitätsforschung usw., herausgeg. von W. WEICHARDT, Bd. 1. S. 143, 1914.
- (2): Bericht über die Tierärztliche Hochschule zu Dresden auf das Jahr 1918, N. F. B. **13**, S. 184.
- (3): Die Bekämpfung des seuchenhaften Abortus der Rinder durch Schutz- und Heilimpfung. Münch. tierärztl. Wschr. **73**, 1138, 1154, 1177, 1197.
- (4): Technik und Methodik der Bakteriologie und Serologie, S. 227.
- (5): Seuchenlehre der landwirtschaftlichen Nutztiere, 1925, S. 399—421.
- (6): Milchkunde. Berlin 1932.
- (7): Abortus BANG und Milchhygiene. 1. Mitt. Bluttitel. Berl. tierärztl. Wschr. **1932**, 87; 2. Mitt. Milchtiter, Züchtungs- und Tierversuch. Berl. tierärztl. Wschr. **1932**, 151.
- (8): Beiträge zur Milchhygiene. Klin. Wschr. **1931**, 1094.
- u. W. FALKE: Wie steht es mit der Milchhygiene? Die Marktmilch. Berl. tierärztl. Wschr. **1931**, 446.
- u. R. FRITZSCHE: Wie steht es mit der Milchhygiene? 3. Mitt. Die pasteurisierte Milch. Milchwirtsch. Forsch. **12**, 209 (1931).
- u. H. HAUPT: Ist das Corynebacterium abortus infectiosi (BANG) für Menschen pathogen? Münch. med. Wschr. **1922**, 146.
- Die pathogene Wirkung des Corynebacterium abortus infectiosi (BANG). Dtsch. Arch. klin. Med. **139**, 33 (1922).
- Nachtrag zu: „Die pathogene Wirkung des Corynebacterium abortus infectiosi (BANG)“. Dtsch. Arch. klin. Med. **141**, 252 (1923).

- KLIMMER, MARTIN u. H. HAUPT: Über die durch das *Corynebacterium abortus* (BANG) verursachte Erkrankung des Meerschweinchens. *Virchows Arch.* **242**, H. 1/2, 350 (1923).
- KLING, C.: La fièvre ondulante en Suède. *Office internat. Hyg. publ.* **20**, 1401 (1928); **21**, 412 (1929).
- *Brucella abortus* bei der Kuh und ihre pathogene Rolle beim Menschen in Schweden. *Rapp. 1. Congr. internat. Microbiol. Paris 1930*. *Ref. Zbl. Hyg.* **23**, 84.
- KLOUBOK, A.: Beiträge zur serologischen Diagnose des infektiösen Abortus der Rinder. *Öster. Wschr. Tierheilk.* **1914**, 133, 139.
- KNOTH, M.: Beitrag zur Frage der latenten Infektion mit dem *Bacterium abortus* (BANG) bei Tierärzten. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1930**, 822.
- Über den direkten Nachweis der BANGschen Abortusbakterien in Milch. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **41**, 502.
- BANG-Infektion bei Schlachtschweinen. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **40**, 453.
- KOEGEL, A.: Beiträge zur Abortusforschung. *Münch. tierärztl. Wschr.* **1923**, 610, 617, 629, 641; **1924**, 73, 95.
- KOSCHATE: Infektion mit *Bacillus BANG* im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **128**, 308 (1930).
- KOVARZIK, K.: Kann man den infektiösen Abortus mit dem REISINGERSchen Impfstoff tilgen? *Allatos vosi Lapok* **1924**, 135; *Jber. Vet.-Med.* **1924**, 78.
- KRAGE: Das Immunisierungsverfahren gegen den infektiösen Abortus des Rindes. *Tierärztl. Rdsch.* **1926**, 333.
- KREUTER, E.: Über menschliche Infektion mit *Bacillus BANG*. *Klin. Wschr.* **1927**, 1380.
- KRISCHIEWSKY, J. L. J. u. E. S. HERONIMUS: Über die Wirkung der Chinin- und Acridinderivate auf den *Bacillus abortus* (BANG). *Arch. Tierheilk.* **58**, 519 (1928).
- KRISTENSEN, M.: Untersuchungen über die Rolle des BANGschen *Bacillus* als menschenpathogenen Mikroben. *Zbl. Bakter. I Orig.* **108**, 78 (1928).
- *Febris undulans* in Dänemark. *Seuchenbekämpfg* **7**, 130, 205 (1930).
- Klassifikation dänischer und anderer *Brucellastämme*. *Zbl. Bakter. I Orig.* **120**, 179 (1931).
- u. HOLM: Bakteriologische und statistische Untersuchungen über *Febris undulans* in Dänemark. *Zbl. Bakter. I Orig.* **112**, 281 (1929).
- KRZYWANEK, FR. W.: Vergleichende Untersuchungen über die immunisierende Wirkung von Antektrol, Abortin usw. *Vet.-med. Diss. Dresden*, 1921.
- In welchem Grade bildet das Rind Antikörper auf die Impfung mit Abortin, Antektrol usw. gegen den seuchenhaften Abortus? *Tierärztl. Rdsch.* **1922**, 40.
- LAAS, A.: Das morphologische Blutbild bei der BANG-Infektion der Kühe. *Estn. tierärztl. Rdsch.* **7**, 185 (1931); *Jber. Vet.-med.* **51**, 1130 (1932).
- LAJA, F.: Über die BANG-Infektion = ansteckendes Verkalben = *Brucellosis*, in Betracht ziehend hauptsächlich die Literatur der letzten 4 Jahre. *Estn. tierärztl. Rdsch.* **8**, 1 (1932). *Ref. Tierärztl. Rdsch.* **1932**, 669.
- LARSON, W. P. and J. P. SEDGWICK: The complement fixation reaction of the blood of children and infants, using the *Bacillus abortus* as an antigen. *Amer. J. Dis. Childr.* **6**, 326 (1913).
- LEAVELL, H. R. and H. L. AMOSS: *Brucella* infection: Case report. *Cultivation of Brucella from the bile.* *Amer. J. med. Sci.* **181**, 96 (1931).
- LEE, W. W.: Public health aspects of undulant fever. *J. amer. vet. med. Assoc.* **75**, 679 (1929).
- LEHMANN, E.: Beiträge zur Frage der Sterilität des Schafes. *Diss. Hannover* 1919.
- LEHNERT: Verkalben der Kühe. Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für das Jahr 1878, S. 95.
- LEIFERT: Über einen Fall von Kuhabortus, hervorgerufen durch *Bacterium abortus* (BANG). *Münch. tierärztl. Wschr.* **1922**, 453.
- LENTZ, H.: Die Verwendbarkeit der Lipoidbindungsreaktion nach MEINICKE zur Feststellung des infektiösen Abortus des Rindes. *Mh. Tierheilk.* **34**, 338 (1924).
- Ein Beitrag zur serologischen Diagnostik und zur Bekämpfung des seuchenhaften Verkalbens. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1932**, 84.
- LENTZ, W.: Vergleichende Untersuchungen über den Wert der Agglutination und der Komplementbindung bei der Feststellung des seuchenhaften Verkalbens. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1926**, 557.

- LENTZ, W.: Die Bekämpfung des seuchenhaften Verkälbens unter besonderer Berücksichtigung der Impfmethode des Bakteriologischen Instituts der Landwirtschaftskammer für die Provinz Brandenburg und Berlin. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1928**, 57.
- LENTZE, FR. A.: Epidemiologische Untersuchungen über die latente BANG-Infektion des Menschen. Zbl. Bakter. I Orig. **118**, 360 (1930).
- LERCHE: Abortus-BANG-Bakterien in Milch und Milchprodukten vom Rind. Z. Infekt.krkh. Haustiere **38**, 253 (1931).
- Über die Diagnostik und die Bekämpfung des infektiösen Abortus beim Rind. Tierärztl. Rdsch. **1924**, 111.
- Die Ausscheidung von Abortus-BANG-Bakterien durch das Rind und die sich hieraus ergebenden Infektionsmöglichkeiten des Menschen. Tierärztl. Rdsch. **1931**, 755.
- Versuche zur Abortus-BANG-Infektion des Rindes. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1929**, 680
- und LORENZEN: Erfahrungen in der amtlichen Milchkontrolle von Vorzugs- und Markenmilch. Milchwirtsch. Forsch. **13**, 457 (1932).
- LEROY, E.: Maladie de BANG et maladie de BRUCE. J. des Pract. **40**, 630 (1926); Münch. tierärztl. Wschr. **1926**, 788.
- LIENHARDT, H. F., C. H. KITSELMANN and C. H. SAWYER: Infectious abortion investigations. Kansas. Stat. techn. Bull. **14** (1925).
- LITTLE, R. B. and M. L. ORCUTT: The transmission of agglutinins of *Bacillus abortus* from cow to calf in the colostrum. J. of exper. Med. **35**, 161 (1922).
- LÖFFLER, W.: Diagnostik der Febris undulans. Schweiz. med. Wschr. **1929**, 304.
- Besonderheiten des Febris undulans (BANG) des Menschen. Schweiz. med. Wschr. **1931**, 968.
- LOTHE, H.: The control of abortion disease. J. vet. med. Assoc. **68** (21), 21 (1926).
- Abortion of cows. J. vet. med. Assoc. **70** (23), 38 (1927), **75**, 143 (1929).
- LUDWIG, H.: Beitrag zur Kenntnis des infektiösen Abortus beim Rind. Schweiz. Arch. Tierheilk. **66**, 519, 555, 591 (1924).
- LUSENA, M.: Un focolaio di febbre ondulante e di aborto epizootico in Provincia di Padova. Boll. Ist. sieroter. milan. **8**, 743 (1929).
- LUSTIG, A. u. G. VERNONI: Maltafieber. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Herausgeg. von KOLLE, KRAUS u. UHLENHUTH, 3. Aufl. Bd. 4, S. 511.
- LÜTJE, F.: Bakterieller Abortus des Rindes. Tierheilkunde und Tierzucht, herausgeg. von STANG u. WIRTH, Bd. 1, S. 37 (1926).
- MÄDER, KARL: Über den Nachweis des *Bacillus abortus* (BANG) im Blut natürlich und künstlich infizierter Rinder. Münch. vet.-med. Diss. 1931.
- MADSEN: La fièvre ondulante. Office internat. epizoot. **1930**, 611.
- MCALPINE, J. G. and MICKLE: *Bacterium abortus* infection in man. Amer. J. publ. Health **18**, 609 (1928).
- and L. F. RETTGER: Serological studies on bovine infectious abortion. J. of Immun. **10** 811 (1925).
- and SLANETZ: Studies on the metabolism of the abortus-melitensis group. 2. Further observations on nitrogen metabolism and 3. Glucose utilisation. 4. Effect of various concentrations of carbon dioxide. J. inf. Dis. **42**, 66, **73**; **43**, 232 (1928).
- MCCARTHUR, W. P. and J. B. A. WIGMORE: Undulant fever due to *Brucella abortus*. Brit. med. J. **1930**, Nr 3618, 858.
- MCCAPES, A. M.: The control of BANG's disease in range animals. J. amer. vet. med. Assoc. **80**, 187 (1932).
- MC EWEN, A. D.: *Brucella abortus* infection in cattle. System of Bacteriology, Vol. 5, p. 427. London 1930.
- McFADYEAN, J., SHEATER, A. L. and F. C. MINETT: Researches regarding epizootic abortion of cattle. J. comp. Path. a. Ther. **1913**.
- and S. STOCKMAN: Rep. of the Depart. committee app. by the Board of Agricult. and Fisheries to inquire into epizootic abortion, Part I. Epizootic abortion in cattle and appendix to part I. London 1909.
- MAGNUSSON, H.: *Bacillus abortus* BANG och bursiter hos nöt Kreatur. Skand. vet. Tidskr. **22**, 33 (1932).
- Bursiter med BANG-Infektion hos häst. Skand. vet. Tidskr. **22**, 95 (1932).
- McNUTT, S. H. and CH. MURRAY: *Bacterium abortus* (BANG) isolated from the fetus of an aborting mare. J. amer. vet. med. Assoc. **65**, 215 (1924).
- and P. PURWIN: The acidity produced in *Brucella* cultures. J. inf. Dis. **48**, 292 (1931).

- McNUTT, S. H. and P. PURWIN: The effect of the Brucella group of microorganisms on chickens. *J. amer. vet. med. Assoc.* **77**, 212, 350 (1930).
- MAKKAWEJSKY, W. N. u. J. A. KARKADINOWSKAJA: Über die Empfindlichkeit der Katzen gegen *Brucella melitensis-abortus*. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1932**, 229.
- MAKKAWEJSKY, KARKADINOWSKY u. MICHEJEFF: Über die Ansteckung der Meerschweinchen und Kaninchen mit *Brucella-melitensis-abortus* durch die unverletzte Haut. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1931**, 518.
- — — GAWRILOFF u. DAWYDOWSKY: Die Untersuchungen über BANG-Infektion beim Menschen und bei den Haustieren in gewissen Wirtschaften Weißrußlands. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1931**, 86.
- MALLMANN, W. L.: The interagglutinability of members of the Brucella and Pasteurella genera. *J. amer. vet. med. Assoc.* **77**, 636 (1930).
- MANNINGER, R.: Diskussionsbemerkung. XI. Internat. tierärztl. Kongr. London, Bd. 1, S. 247. 1931; *Bull. office internat. epizoot.* **5** (1931).
- MANSON-BAHR, PH.: Fever of the undulant type in England and on the possibility of the occurrence of *Bacterium abortus* infection in man with an account of two cases observed. *Abh. Auslandskde* **26**, 274 (1927).
- MARCIS, A.: Richtlinien für die Bekämpfung des seuchenhaften Verwerfens der Kühe. *Allat. Lap.* **1923**, 72. *Tierärztl. Rdsch.* **1923**, 585.
- Das seuchenhafte Verwerfen der Schweine. *Allat. Lap.* **1924**; *Tierärztl. Rdsch.* **1925**, 42.
- Die Brauchbarkeit der serologischen Untersuchung der Milch zur Ermittlung des seuchenhaften Verkaltens. *Allat. Lap.* **1925**, 143, 155; *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1925**, 323.
- Über die durch BANGsche Abortusbacillen verursachte Erkrankung der männlichen Geschlechtsorgane. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1928**, 67.
- Massenhafte Infektionen bei jungen Ebern mit BANGschen Abortusbacillen. *Allat. Lap.* **54**, 229 (1931); *Jber. Vet.-med.* **51**, 1141 (1932).
- MARSHALL, M. S. and D. JARED: Bacteriostatic action of dyes on the organism of undulant fever. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 525 (1930).
- Microtic dissociation in the Brucella group. *J. inf. Dis.* **49**, 318 (1931).
- MARTIN, E.: La maladie de BANG. *Rev. méd. Suisse rom.* **1930**, No 5, 286.
- — Microbic dissociation in the Brucella group. *J. inf. Dis.* **49**, 318 (1931).
- MARTIN and MYERS: Brucella antibodies in human serum. *J. prevent. Med.* **5**, 243 (1931); *Zbl. Bakter. I Ref.* **104**, 165 (1932).
- MAZÉ, P. et E. CÉSARI: La destruction du *Bacillus abortus* dans le lait et les fromages par la fermentation lactique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **108**, 630 (1931).
- MAZZI, R.: Sui termini di raffronto fra l'aborto epizootico e la febbre di malta. *Biochimica e Ter. sper.* **9**, 71 (1922).
- MEIER: Die Bekämpfung des seuchenhaften Verwerfens und der Unfruchtbarkeit der Rinder durch Impfungen. *Berl. tierärztl. Wschr.* **41**, 561.
- MELVIN, A. D., SCHROEDER and COTTON: Infectious abortion of cattle and the occurrence of its bacterium in milk (VON MELVIN). The bacillus of infectious abortion found in milk (SCHROEDER and COTTON). 28. annual report of the bureau of anim. industry for the year 1911, p. 137—139. Washington 1913.
- MENCK, FR.: Die Abortus-Klärungsreaktion (A. K. R.) eine neue einfache und sichere Methode zur Serodiagnose des Abortus BANG. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1931**, 178.
- MESSIERI, A.: Studio sperimentale sull'infezione da germi del genere «Brucella» nella specie canina. *Nuova vet.* **1926**, 317.
- MEYN, A. u. G. WEISKE: Untersuchungen über Abortusbakteriengehalt der Vorzugsmilch einer Großstadt. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **41**, 277 (1931).
- MEYER, CHR.: Beitrag zur BANG-Infektion des Menschen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1929**, 81.
- MEYER, K. F.: Public Health control of infectious abortion in certified milk. *Amer. J. publ. Health* **21**, 503 (1931).
- and B. EDDIE: Further studies on the pathogenicity of *Brucella abortus* und *Brucella melitensis* for monkeys. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 222 (1929).
- and J. B. HARDENBERGH: On the value of the abortin as a diagnostic agent for infectious abortion in Cattle. *J. inf. Dis.* **13**, 351 (1913).
- E. B. SHAW and E. C. FLEISCHNER: The pathogenicity of *Bacillus melitensis* and *Bacillus abortus* for guinea pigs. *J. inf. Dis.* **1922**, 31, 159.
- W.: Diskussionsbemerkung. *Münch. tierärztl. Wschr.* **1923**, 505.

- MEYER, W.: Die Bekämpfung des seuchenhaften Abortus des Rindes. Tierärztl. Rdsch. **29**, 3 (1923).
- MESSNER, H.: Infektiöser Abortus des Rindes (BANG-Infektion). Gleichzeitig eine Erwiderung auf den Artikel von Prof. H. SCHOTTMÜLLER „Zur BANG-Infektion“. Dtsch. med. Wschr. **1931**, 286.
- u. A. KÖSER: 7. u. 8. Sammelbericht der Reichszentrale für die Bekämpfung der Aufzuchtkrankheiten 1929/31. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1931**, 696.
- MITCHELL, CHAS. A. and F. A. HUMPHREYS: Studies in *Brucella melitensis* (abortus) infection of cattle. Cornell Veterinarian **21**, 57 (1931).
- MOHLER, J. R. and J. TRAUM: Infectious abortion of cattle. 28. amer. Rep. bureau of anim. industr. f. 1911.
- MOORE, V. A. and D. W. BAKER: Undulant fever. Cornell Veterinarian **20**, 211 (1930).
- MORALES u. P. M. OTERO: Zit. nach HABS. Klin. Wschr. **1931**, 554.
- MOUSSU, G.: Sur l'avortement épizootique. Ber. 10. internat. tierärztl. Kongr. London 1914. 2, 276 (1915).
- MÜLLER, F.: Über die Bildung von Antikörpern bei den infolge von seuchenhaftem Abortus mit Antektrol, Abortin usw. geimpften Rindern. Diss. Dresden 1921; Berl. tierärztl. Wschr. **1921**, 268.
- Ist es berechtigt, aus dem Grade der Antikörperbildung bei Rindern, die mit Abortusimpfstoffen geimpft sind, Schlüsse auf deren immunisierende Wirksamkeit zu ziehen? Berl. tierärztl. Wschr. 1921, 459.
- Zur Impfstofffrage bei der Bekämpfung des ansteckenden Verkälbens. Berl. tierärztl. Wschr. **1921**, 604.
- MUNCE, T. E.: BANG-Bacillus disease (bovine infectious abortion). J. amer. vet. med. Assoc. **71** (24), 322 (1927).
- NAGEL, WERNER: Übertragung der BANG-Infektion vom Schwein auf den Menschen. (Ein Beitrag zur Epidemiologie und Klinik.) Schweiz. med. Wschr. **1931**, 970 u. 974.
- NATORP, W.: Beitrag zur BANGschen Infektion. Münch. med. Wschr. **1930**, 801.
- NICOLLE, CH., ET. BURNET et E. CONSEIL: Le microbe du l'avortement épizootique se distingue de la fièvre méditerranéenne par l'absence du pouvoir pathogène pour l'homme. C. r. Acad. Sci. **176**, 1034 (1923).
- NICOLL, M. and J. S. PRATT: Does the Bacillus abortus BANG infect man? Amer. J. Dis. Childr. **10**, 203 (1915).
- NIEBERLE, K.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere von NIEBERLE und COHRS, 1931. 553.
- NIELSON: Zit. nach O. BANG. KLIMMER und WOLFF-EISNERS Handbuch der Serumdiagnostik und Serumtherapie, S. 226.
- NINI, C.: Il differente potere batterizida del siero normale umano per le brucelle. Pathologica (Genova) **21**, Nr 448, 58 (1929).
- NOCARD: Recherches sur l'avortement épizootique des vaches. Rapport à M. le ministre de l'agriculture. Rec. Méd. vét. **1886**, 689.
- NORTON, J. F. and L. R. PLESS: Agglutinins for *Brucella abortus* in the blood and milk of cows. Amer. J. publ. Health **21**, 499 (1931).
- NOWAK, J.: Le bacille de BANG et sa biologie. Ann. Inst. Pasteur **22**, 541 (1908).
- NUESCH, A.: Zum infektiösen Abortus des Rindes. Schweiz. Arch. Tierheilk. **50**, 323 (1908).
- OLITZKI, L. u. H. BROMBERG: Verwendungsstoffwechsel u. Differentialdiagnose in der Brucellagruppe. Zbl. Bakter. I Orig. **120**, 347 (1931).
- OLIN, G.: Über das Vorkommen abortiver BANG-Infektionen beim Menschen in Schweden. Z. Immun.forsch. **71**, 531 (1931).
- ORCUTT, M. L.: Agglutination affinities of the abortus-melitensis group of bacteria with special reference to two human strains. J. of exper. Med. **43**, 225 (1926).
- ORPEN, L. J. J.: A note on the connection between contagious abortion and undulant (Malta) fever in Rhodesia. S. Afric. med. Rec. **22**, 75 (1924).
- PALMER, C. C. and H. R. BAKER: Correlation of the rapid and the slow agglutination tests for BANGS abortion disease of cattle. J. amer. vet. med. Assoc. **75** (28), 86 (1929).
- PALTRINIERI, S.: Ricerche comparative su alcuni recenti metodi di differenziazione dei germi del gen. *Brucella* (I brodo-filtrati specifici. Il ricambio dello zolfo. L'agglutina-zione da tripaflavin). Nuova Vet. **9**, 357 u. 395 (1931).

- PANDIT, S. R. and G. S. WILSON: The relation between specific and non-specific agglutination in the brucella-group. *J. of Hyg.* **32**, 45 (1932).
- PARKER, W. E.: A case of *Bacillus abortus* infection. *J. amer. med. Assoc.* **91**, 1289 (1928).
- PEKAR: Studien auf dem Gebiet des seuchenhaften Verkälbens. *Berl. klin. Wschr.* **1912**, 41, 62, 77.
- PLANZ, J. F. and FOREST HUDDLESON: Brucelle infection in a dog. *J. amer. vet. med. Assoc.* **79**, 251 (1931).
- PLASTRIDGE W. N. and J. G. McALPINE: Microbie dissociation in the *Abortus melitensis* group. Observations on the mucoid Form. *J. inf. Dis.* **46**, 315 (1930).
- — *Brucella abortus* of bovine, porcine and equine origin. *J. inf. Dis.* **49**, 127 (1931).
- POHL, G.: Wird das *Corynebacterium abortus BANG* mit dem Harn infizierter Kühe ausgeschieden? *Vet.-med. Diss. Leipzig* 1924.
- POHLE, M.: Beitrag zur Diagnose des infektiösen Abortus der Kühe mit Hilfe der Präcipitation. *Diss. Dresden* 1913.
- POMPER, W.: Über das Vorkommen von Agglutininen und Amboceptoren in der Milch abortuskranker Kühe. *Diss. Dresden* 1920.
- POPPE, K.: Der infektiöse Abortus des Rindes (BANG-Infektion). *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.* 3. Aufl., Bd. 6, S. 693. 1928.
- BANG-Infektion des Menschen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1928**, 781.
- Tierarzt und BANGsche Krankheit. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1929**, 689.
- Wechselrede zum Thema infektiöser Abortus. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1931**, 735.
- Über die BANG-Infektion. *Münch. med. Wschr.* **1929**, 703.
- Berufsinfektion des Tierarztes. *Tierärztl. Rdsch.* **1929**, 289.
- BANGsche Krankheit (*Febris undulans*). *Erg. Med.* **14**, 401 (1930).
- POWERS, M. R.: Observation on the treatment of abortion in cows. *N. amer. vet.* **7**, 31 (1926); *Jber. Vet.med.* **1926**, 1127.
- PRAUSNITZ, C.: Infektion des Menschen mit *Bacillus abortus* (BANG). *Med. Klin.* **1929**, 135.
- PRELLER: Betrachtungen über Standesangelegenheiten. *Tierärztl. Mitt.* **1932**, 515.
- PREISS: Der *Bacillus* des seuchenhaften Verwerfens. *Zbl. Bakter.* **33**, 190 (1903).
- PRILLWITZ, F. A.: Über das Vorkommen von Abortus-BANG-Bakterien in den Geschlechtsorganen und im Euter von Schlachtrindern. *Diss. Hannover* 1926.
- PRÖSCHOLDT, O.: *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **39**, 277 (1929).
- Seuchenbekämpfung und Dauererhitzung. *Molkereiztg* **1926**, 425, 461. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1931**, 696.
- Die Feststellung der Ausscheidung von Abortus-BANG-Bakterien mit der Milch. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1932**, 673.
- Feststellungen über die Einschleppung der Abortus-BANG-Infektion, die Inkubationsfrist und den Umfang des Verkälbens in verseuchten Beständen. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1932**, 573.
- PSCHORR: Die planmäßige Bekämpfung der Unfruchtbarkeit der Rinder unter besonderer Berücksichtigung der von seiten der Herdbuchgesellschaften beabsichtigten Anstellung von Fachtierärzten; Fortsetzung. *Münch. tierärztl. Wschr.* **1932**, 121, 136.
- PUGNANI, E.: Osservazioni sui metodi di differenziazione dei batteri del gruppo delle brucelle. *Giorn. Batter.* **8**, 231 (1932).
- RAUCHBAAR, G.: Über das Verhalten keimfreier Abortuskulturfiltrate usw. *Vet.-med. Diss. Dresden-Leipzig* 1923.
- RAUTMANN, H.: Bericht über die Tätigkeit des bakteriologischen Instituts der Landwirtschaftskammer für die Provinz Sachsen zu Halle a. S. **1931**, 23.
- REESER, H. E.: Die Konglutinationsmethode. *Fol. mikrobiol.* **3** (1914).
- REICHEL, J. and M. J. HARKINS: Peptotoxin production by the bacillus of contagious abortion of cattle. *Zbl. Bakter. I Orig.* **69**, 142 (1913).
- Reichsgesundheitsamt*: Über die in der Zeit vom 1. Oktober 1929 bis 30. September 1930 bekannt gewordenen Infektionen des Menschen mit dem *Bacterium abortus BANG*. *Reichsgesdh.bl.* **1931 II**, 440. *Ref. Zbl. Hyg.* **27**, 430.
- REINHARDT, R. u. K. GAUSS: Untersuchungen über das Vorkommen von Antikörpern gegenüber dem *Bacillus abortus infectiosus* im Blute und in der Milch abortuskranker Tiere. *Zschr. Infek.krkh. Haustiere* **16**, 4 (1915).
- REISINGER, L.: Beiträge zur Kenntnis des infektiösen Scheidenkatarrhs der Rinder. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1912**, 241, 257, 274, 289.

- REISINGER, L.: Beiträge zur Diagnostik des infektiösen Abortus und zur Bekämpfung desselben mittels Impfungen. Wien. tierärztl. Mschr. **1**, 161, 224 (1914).
- Die Bekämpfung des infektiösen Abortus der Rinder durch Impfungen. Dtsch.-österreich. tierärztl. Wschr. **1925**, 162.
- RETTGER, L. F., J. C. MCALPINE and G. C. WHITE: Infectious abortion in cattle. Connecticut Storrs Stat. Bull. **125**, 3; Jber. Vet. med. **1925**, 61.
- G. C. WHITE and L. M. CHAPMAN: Infections abortion in cattle. Connecticut Storrs Stat. Bull. **108**, 59 (1921); Zbl. Bakter. I Ref. **79**, 26 (1925).
- RIEDMÜLLER, L. u. H. STEHL: Urtikarielle und papulöse Berufsdermatosen der Tierärzte nach vaginalen Eingriffen beim Rind. Schweiz. Arch. Tierheilk. **73**, H. 12, 588 (1931).
- RIMPAU, W. u. K. STEINERT: Bacillus abortus BANG bei Menschen. Münch. med. Wschr. **1929**, 1209.
- RINJARD, P. et HILGER: La maladie de BANG chez les équidés. Localisations pyogènes. Bull. acad. vét. France **1**, 272 (1928).
- ROBINSON, M.: Contagious abortion of cattle in South-Africa. 5. and 6. rep. of the Direktor of Veterin. Res. Pretoria, April **1919**, 337.
- The prevention of contagious abortion in cattle. J. Dep. Agricult. Union S.-Africa **1920**, Nr 1. Zit. Zbl. Bakter. I Ref. **71**, 418 (1921).
- ROSE: Beitrag zur Diagnose und Bekämpfung des seuchenhaften Rinderabortus. Tierärztl. Rdsch. **1927**, 551.
- ROSIN, H. u. G. ELKELES: Eine weitere Infektion mit Bacillus BANG. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1640.
- ROUX, L.: Fièvre de Malte ou infection par Bacillus abortus, le lait de vache peut-il être infectieux? Verslg. Ges. schweiz. Tierärzte **1928**. Ref. Schweiz. Arch. Tierheilk. **70**, 623.
- RUDOLF, J.: Beitrag zur allergischen Diagnostik des infektiösen Abortus des Rindes. Wien. tierärztl. Mschr. **10**, 49 (1923).
- Versuche zur Bekämpfung des BANGschen Verwerfens der Rinder mit Trypanblau. Arch. Tierheilk. **63**, 147 (1931).
- RUNNELS, R. A. and J. F. HUDDLESON: The nature of Bacterium abortus infection in the udder of the bovine. Cornell Veterinarian **15**, 376 (1925).
- SACEGHAM, R. VAN: L'avortement épizootique des bovidés propagé par le chien. C. r. Soc. Biol. Paris. **96**, 148 (1927).
- SACHS u. RIETZ: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 3, S. 44. 1913. Sächs. Landesgesundheitsamt II. Abt.: Ber. Vet.wes. Sachsen **60**, 69; **61**, 76.
- SACHWEH, P.: Infektiöser Abortus der Stuten. Tierärztl. Rdsch. **1919**, 218.
- Über eine Seroreaktion mit MEINICKE-Klärungsextrakten zum Nachweis der Abortus-BANG-Infektion der Kühe (vorl. Mitt.). Tierärztl. Rdsch. **1932**, 1, 22.
- SADOWSKI, G. L.: Bacterium abortus infectiosi (BANG). Diss. Tübingen 1931.
- SAITA, S.: Sul comportamenta della Brucella melitensis e della Brucella abortus di fronte ad alcuni colori di anilina. Giorn. Batter. **4**, 307 (1929).
- SARTI, C.: Contributo alla patogenicità del bacille BANG per l'uomo. Ann. Igiene **39**, 255. Ref. Zbl. Hyg. **20**, 526 (1929).
- SCHERMER, S.: Die Bekämpfung des seuchenhaften Verkalbens. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1923**, 341.
- u. EHRLICH: Die Immunisierung gegen das seuchenhafte Verkalben. Z. Inf.krkh. Haustiere **24**, 21; Berl. tierärztl. Wschr. **1923**, 37.
- SCHILLING: Maltafieber. Handbuch der inneren Medizin. Berlin 1925.
- SCHITTENHELM, A.: Besonderheiten im Verlauf der BANGschen Erkrankung. Münch. med. Wschr. **76**, 1359 (1929).
- SCHLATHÖLTER, W.: Beitrag zur Serodiagnose des Abortus BANG, eine Nachprüfung der von MENCK modifizierten Lipoidbindungsreaktion nach MEINICKE. Vet.-med. Diss. Leipzig 1931.
- SCHLEGEL, M.: Seuchenhafter Abortus bei Schweinen. Mitt. Ver. bad. Tierärzte **1917**, 62.
- SCHLOSSMANN, K.: Über das Vorkommen der BANG-Infektion in Estland. Z. Hyg. **111**, 554 (1930).
- SCHLOTTHAUER, CARL F.: The significance of partial agglutination reactions for bovine infectious abortion. Cornell Veterinarian **20**, 363 (1930).

- SCHMIDT, J.: HARMS Lehrbuch der tierärztlichen Geburtshilfe, bearb. v. RICHTER, SCHMIDT u. REINHARDT, 6. Aufl., 1924, 155.
- SCHNÜRER, J.: BANG-Infektion (Febris undulans) bei Tier und Mensch. Wien. klin. Wschr. **1931**, Nr 35, 1097.
- SCHOOP, G.: BANG-Bakterieninfektion bei Widerristfistel und Genickbeulen des Pferdes. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1932**, 520.
- SCHÖTTLER: Über die Sterilität der Stuten und Kühe und deren Behandlung auch durch künstliche Befruchtung. Z. Geburtsh. **90**, 677 (1926).
- SCHOTTMÜLLER, H.: Zur BANG-Infektion (BANG-Infektion und Splenomegalie). Dtsch. med. Wschr. **1930**, 1813.
- Schlußwort hierzu, Dtsch. med. Wschr. **1931**, 288.
- SCHROEDER, E. C.: The cause and occurrence of contagious abortion in cattle. J. amer. vet. med. Assoc. **48** (1), 304 (1916).
- Bureau of Animal Industry investigations on bovine infectious abortion. J. amer. vet. med. Assoc. **60**, 548 (1922).
- Bovine infectious abortion among swine. J. amer. vet. med. Assoc. **60** (13), 560 (1922).
- The present status of vaccination against abortion disease of cattle. **61** (14), 363 (1922).
- A few comments on bovine infectious abortion. J. amer. vet. med. Assoc. **68** (21), 19 (1926).
- and W. E. COTTON: An undescribed pathogenic bacterium in milk. Amer. vet. Rev. **40**, 195 (1911).
- — The Bacillus of infectious abortion found in milk. 28. Annual. Rep. Bur. of Animal ind. for 1911. 139. Washington 1913.
- — Some facts about abortion disease. J. agricult. Res. **9**, 9 (1917).
- — Some facts about abortion disease. J. amer. vet. med. Assoc. **50**, 321 (1917).
- — Carriers of BANG abortion bacilli and the agglutination test. J. amer. vet. med. Assoc. **64** (17), 479 (1924).
- — Infection of guinea pigs via the conjunctival mucosa with the bac. of bovine infectious abortion. J. amer. vet. med. Assoc. **65**, 211 (1924).
- — Recent Bureau of Animal Industry Experiment Station bovine infectious abortion studies. J. Amer. vet. med. Assoc. **66** (19), 550 (1925).
- SCHUBERT: Die Chemotherapie des infektiösen Abortus BANG mit Trypanblau. Wien. tierärztl. Mschr. **16**, 913 (1929).
- SCHULZ, W.: Über den diagnostischen Wert der Agglutination und der Intracutanreaktion bei infektiösem Abortus der Kühe. Diss. Dresden 1912.
- SCHUMANN, P.: Maßnahmen zur Einschränkung des seuchenhaften Verkälbens. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1926, 44.
- Ist es erforderlich, bei der Agglutinationsprüfung auf Abortus BANG Richtlinien aufzustellen? Dtsch. tierärztl. Wschr. **1928**, 697.
- Bericht über die Tätigkeit des bakteriologischen Instituts der Landwirtschaftskammer Schlesiens. Berl. tierärztl. Wschr. **1928**, 90.
- Die Impfung in Abortusherden mit lebenden Kulturen und die angebliche Gefahr der Übertragung der BANG-Infektion auf den Menschen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1931**, 567.
- SCHUMANN: Infektionen des Menschen durch das Bacterium abortus BANG. Diskussionsbemerkung. Med. Sekt. schles. Ges. vaterländ. Kultur Breslau, Sitzg 30. Nov. 1928. Klin. Wschr. **1929**, 235.
- SCHUMANN, P. u. E. HIERONYMI: Bakteriologische und serologische Untersuchungen über den infektiösen Abortus des Rindes. Arch. Tierheilk. **40**, 212.
- SCHUMANN u. LERCHE: Beiträge zur BANG-Infektion des Rindes. I. Mitteilung. Infektionsversuche bei Kühen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1930**, 789.
- SCHWARZ, M.: Zum Nachweis der Abortus-BANG-Bakterien in der Milch. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **39**, 175 (1929).
- SCOTT, W. S.: A case of undulant fever. Brit. med. J. **1930**, Nr 3618, 861.
- SEDDON, H. R.: Some observations on the methods of using the agglutination test in the diagnosis of disease in bovines caused by the bacillus of contagious abortion. J. comp. Path. a. Ther. **28** (1915).
- Studies in abortion disease. J. comp. Path. a. Ther. **32**, 1 (1919).
- SEDGWICK, J. P. and W. P. LARSON: Further studies on the epidemic abortion reactions in children. Amer. J. Dis. Childr. **10**, 187 (1915).

- SHEATER, A. L.: The occurrence of the abortion bacillus in the milk of infected cows. *J. comp. Path. a. Ther.* **36**, 255 (1923).
- Contagious abortion and undulant fever. *Brit. med. J.* **1925**, 554.
- Contagious abortion in cattle. *Vet. Rec.* **6**, 953 (1926).
- SIMMS, B. T. and F. M. MILLER: Infectious abortion studies. *J. amer. vet. med. Assoc.* **58** (11), 532 (1921).
- Practical results of attempts to control abortion disease. *J. Amer. vet. med. Assoc.* **68** (21), 455 (1926).
- SIMPSON, W. M.: Diskussionsbemerkung über Vorträge betreffs undulierenden Fiebers. *J. amer. med. Assoc.* **93**, 902 (1929).
- SJOERSLEV, N.: Febris undulans, hervorgerufen durch *Bacillus abortus* (BANG). *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 1923.
- SLYKE, L. L. VAN and J. C. BAKER: Carbonic acid and carbonates in cow's milk. *J. of biolog. Chem.* **40**, 335 (1919).
- SMILLIE, E. W., R. B. LITTLE and L. FLORENCE: An interpretation of the agglutination reaction to *Bacillus abortus* in 75 cases of bovine abortion bacteriologically controlled. *J. of exper. Med.* **30**, 341. (1919).
- SMITH, TH.: A characteristic localization of *Bacillus abortus* in the bovine fetal membranes. *J. exper. Med.* **29**, 451 (1919).
- The bacteriology of bovine abortion with special reference to acquired immunity. *J. of exper. Med.* **30**, 325 (1919).
- Some cultural characters of *Bacillus abortus* (BANG) with special reference to CO₂ requirements. *J. of exper. Med.* **40**, 219 (1924).
- Pneumonia associated with *Bacillus abortus* (BANG) in fetuses and new born calves. *J. of exper. Med.* **41**, 639 (1925).
- The relation of *Bacillus abortus* from bovine sources to Malta fever. *J. exper. Med.* **43**, 207 (1926).
- and M. FABYAN: Über die pathogene Wirkung des *Bacillus abortus* (BANG). *Zbl. Bakter. I Orig.* **61**, 549 (1912).
- and R. B. LITTLE: Studies in vaccinal immunity towards disease of the bovine placenta due to *Bacillus abortus* (infectious abortion). *Monogr. Rockefeller Inst. med. Res.* **1923**, Nr 19.
- M. L. ORCUTT and R. B. LITTLE: The source of agglutinins in the milk of cows. *J. of exper. Med.* **37**, 153 (1923).
- SPENGLER: Die BANGsche Krankheit beim Menschen. Berlin-Wien 1929.
- STAFSETH, M. J.: Studies in infectious abortion. *Michigan Stat. techn. Bull.* **49** (1920).
- and J. F. HUDDLESON: Studies in infectious abortion. *Michigan Stat. techn. Bull.* **49** (1920).
- STARRE, L. E.: Abortion control under actual farm conditions. *J. amer. vet. med. Assoc.* **66** (19), 321 (1925).
- Serological study of a polyvalent antigen of *Alcaligenes abortus* (BANG). *J. amer. vet. med. Assoc.* **79**, 798 (1931).
- STAZZI: Das seuchenhafte Verwerfen der Rinder. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1912**, 469.
- STEINERT, K.: Zur Frage: Ist der *Bacillus abortus* (BANG) für Menschen pathogen? *Münch. tierärztl. Wschr.* **1926**, 73.
- STICKDORN: Diskussionsbemerkungen zum Abschnitt Abortus. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1924**, Nr 27.
- STOCKMAN, S.: Epizootic abortion. *J. comp. Path. a. Therap.* **27**, 237 (1914); Epizootic abortion. *Ber. 10. internat. Kongr.* 1914, 2, 343 (1915).
- STOLZ, J. und STOLZOVÁ-SUTORISOVÁ, M.: Künstliche Cutaninfektion des Meerschweinchens mit dem BANG-Bacillus. *Čas. lék. ces.* **1931**, 849. *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **104**, 163 (1931).
- STROM, AXEL C. S.: Cutaneous hypersensitiveness in guinea pigs infected with *Brucella abortus*. *J. inf. Dis.* **48**, 167 (1931).
- SUBOTNIK, A. u. D. USTUPNYJ: Der Erreger der BANGschen Infektion beim Hornvieh (*Brucella abortus* BANG) und des Maltafiebers beim Menschen (*Brucella melitensis* BRUCE) in ihrer Wechselbeziehung zueinander. *Z. Mikrobiol. (russ.)* **8**, 62 (1931). (Mit deutscher Zusammenfassung, S. 114.) *Ref. Zbl. Hyg.* **26**, 304.
- SUZUKI, S.: Biologische Untersuchungen über die Erreger des ansteckenden Abortus und zugleich über die Differenzierung von *Bacillus paratyphosus* B. *J. jap. Soc. vet. Sci.* **10**, 68 (1931).

- SVIBA, ST.: Zur baktericiden Wirkung des Cervical- und Uterussekretes gesunder Rinder gegen BANG-Abortuskeime. *Vet. med. Diss. Wien. 1930*; *Wien. tierärztl. Mschr.* **18**, 476 (1931).
- THOMSEN, A.: Om Abortbacillens pathogene Egenskaber og om des Udskillense med Maelken. *Mskr. Dyrslaeger* **27**, 33 (1915/16).
- Untersuchungen über die Diagnose des infektiösen Abortus beim Rinde. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1916**, 193, 205, 220, 246, 256.
- Über die Bedeutung der Paarungsinfektion bei der Verbreitung des seuchenhaften Verwerfens. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1928**, 477.
- Über die Bildung von Antikörpern bei der Infektion des epidemischen Abortus, besonders beim Rindvieh. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1919**, 123.
- Correlation of occupation with serologic reactions for Brucella abortus. *J. inf. Dis.* **48**, 484. *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **99**, 114 (1930).
- L'avortement épizootique à Brucella chez les porcs en Danemark. *Rev. gén. Méd. vét.* **40**, 457 (1931).
- Die serologischen Reaktionsverhältnisse einiger Berufsarten gegenüber dem Abortusbacillus (B. abortus BANG). *Vet. og. Landb. Aarsskrift* **1930**, 179.
- Om Kalve Kastningsfeberens (Svingefeberens) Forekomst hos danske Dyrslaeger. *Mskr. Dyrslaeger* **43** (1931); *Medd. Vet. og. Landbohøjsk Serumlabor. Nr.* 114.
- Weitere Versuche zur Immunisierung gegen ansteckendes Verwerfen der Kühe. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1932**, 595.
- Das Vorkommen von Febris undulans bei dänischen Tierärzten. *Mskr. Dyrslaeger* **43**, 46 (1931); *Jber. Vet.med.* **51**, 1150 (1932).
- THORBJÖRNSEN, S.: Die Anwendung einer modifizierten Giemsa-Färbung zum Nachweis von Abortusbacillen in Nachgeburtmaterial. *Kgl. Veterinaer og Landbohøjskoles Aarsskr. Kopenhagen* **1925**, 12.
- THORFINN, E.: Der BANGsche Abortbacillus als Krankheitsursache beim Menschen. *Hygiea (Stockh.)* **91**, 289 (1929). *Ref. Zbl. Hyg.* **20**, 730 (1929).
- TINTI, M.: Sulla questione della setticemia umana da bacillo di BANG. *Rev. clin. Med.* **26**, 649 (1925).
- Sulla eziopatogenesi di una porpora emorragica fulminante (tipo Werlhof) nel decorso di una febbre mediterranea. *Rev. clin. Med.* **26**, 841 (1925).
- TITZE: Diskussionsbemerkung. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1923**, 342.
- TOBLER: Infektion mit Bacillus BANG im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **129**, 72 (1930).
- TODD, A. T.: A case of Abortus-Infection in England. *Lancet* **1929**, 388.
- TRAUM, J. and G. H. Hart: Further report on abortion in cattle without demonstrable cause. *J. vet. med. Assoc.* **67** (20), 372 (1925).
- TRINCHERA: Piccole comunicazione ni; 1. Note e appunti sul'aborto enzootico delle vacche e sulla sterilità che ne deriva. *Clin. vet.* **11**, 7 (1888).
- TROLLENIER, H.: Beiträge zur spezifischen diagnostischen Prophylaxie und Therapie des infektiösen Abortus der Rinder. *Diss. Dresden 1913*; *Tierärztl. Rsch.* 1920.
- TULLBERG, K.: Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen dem Agglutinationswert des Blutserums einerseits und dem Gehalt der Milch an Abortusbacillen andererseits beim ansteckenden Verwerfen. *Skand. Vet.tidskr.* **21**, 389 (1931).
- TÜXEN, P.: Über die Züchtung des BANGschen Bacillus und seine Wirkung bei kleineren Tieren. *Vet.-med. Diss. Hannover 1912*.
- TWEED, R. L.: The relation of high cellular counts to Bacterium abortus infection of the udder. *Michigan Stat. Techn. Bull.* **61** (1923); *Zbl. Bakter. I Ref.* **77**, 458 (1924).
- UBERTINI, BR.: Contributo alla questione della ricerca di un mezzo differenziazione fra Br. Abortus e Br. Melitensis. *Clin. vet.* **53**, 206 (1930).
- URANOV, A. u. B. BOHL: Abortus infectiosus nach BANG bei Schweinen. *Verh. 11. internat. tierärztl. Kongr.* **2**, 168 (1930/31).
- URBACH, E.: Über eine neue, durch den Bacillus abortus infectiosi (BANG) erzeugte Hauterkrankung. *Wien. klin. Wschr.* **1929**, 391.
- VALENTI, E.: Ricerca fisico chimica di costituenti specifici nella compagine bacillare; 1. Differenziazione del micrococco di BRUCE dal bacillo di BANG. *Biochimica e Ter. sper.* **1927**, 14.

- VASILE, B.: Ancora sulla possibilità di differenziare il bacillo di BANG dal micrococco di BRUCE. Studio di alcuni caratteri delle tossine. *Ann. Clin. med. e Med. sper.* **20**, 257 (1931).
- VEILCHENBLAU: Die Infektion mit dem Bacterium abortus boum (BANG). *Münch. med. Wschr.* **1927**, 1705.
- VERCELLANA, G.: Expériences sur le pouvoir pathogénic pour les singes du bacterium de BANG provenant de chèvres et du bacterium de BRUCE provenant de vaches. *Boll. Soc. internat. microbiolog., sez. ital.*, **1**, 175 (1929).
- VIDAL, J. Sur la différenciation du micrococcus melitensis et du bacillus abortus par des substances chimiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 1279 (1928).
- VIOLLE, H.: Essais de vaccination cutanée contre B. abortus de BANG. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 421 (1925).
- VIRGILLO, S.: La patogenicità del «Bacillus abortus» di BANG nell'uomo. *Rinasc. med.* **5**, 1311 (1928).
- VIVIANI, R.: A proposito della questione della patogenicità del bacillus abortus di BANG nell'uomo. *Policlinico, Sez. prat. Rome* **32**, 203. *Ref. Zbl. Hyg.* **11**, 142.
- VOGELSSANG, TH. M.: Febris undulans. *Med. Rev. (norw.)* **48**, 125 (1931).
- WAINWRIGHT, SCH.: Maltafever in the United States. *Bull. Hopkins Hosp.* **45**, 133 (1929).
- WALL, SVEN: Über die Feststellung des seuchenhaften Abortus beim Rinde durch Agglutination und Komplementbildung. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **10**, 23 (1911).
- Veränderungen des Uterus durch epizootischen Abortus. *Ber. 10. internat. tierärztl. Kongr. London* **2**, 341 (1914/15).
- On the percentage of B. abortus in the milk of cows that have aborted in consequence of infection with B. abortus (BANG). *Verh. 11. internat. tierärztl. Kongr. London* 1930, **2**, 344 (1931).
- u. S. O. SANDÉN: Om stridsmedel mot smittsam Kastning hos nöt Kreatur. *Skand. Vet.tidskr.* **15**, 125 (1925).
- WALTON, S. T.: Complement binding properties of Brucella abortus of bovine and porcine origin. *J. of Immun.* **22**, 19 (1932).
- WEETER, H.: Infectious abortion in domestic animals. *J. inf. Dis.* **32**, 401 (1923).
- WEIDNER, R.: Zwei Fälle von Ansteckung mit „Abortus BANG“. *Münch. med. Wschr.* **1929**, 1925.
- WEIGMANN, F.: Über Infektionen mit Bact. abortus (BANG) beim Menschen. *Münch. med. Wschr.* **1929**, 902.
- Bakteriologisches, Klinisches und Tierexperimentelles zur Frage der Infektion des Menschen mit Bacterium abortus (BANG). *Arch. f. Hyg.* **102**, 77 (1929).
- Über menschliche Infektionen mit Bacterium abortus (BANG) und ihre Verbreitung in Schleswig-Holstein. *Klin. Wschr.* **1929**, 351; **1931**, Nr 7.
- Ergebnisse unserer Untersuchungen über Infekte und Erkrankungen durch Bacterium abortus (BANG) beim Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, 284.
- Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Bacterium abortus (BANG) und Bacterium melitense. *Zbl. Bakter. I Orig.* **121**, 318 (1931).
- WELSH, M. F.: The examination of 2433 human sera for agglutinins of Brucella abortus. *J. of Immun.* **17**, 285 (1929).
- WETZEL, H.: Abortus des Rindes. *Sammelbericht der Zentrale für die Bekämpfung der Aufzuchtserkrankheiten. Hannover: M. u. H. Schaper* 1926/27.
- WILLIAMS, W. L.: The avenue of invasion and the behavior of the infection of contagious abortion in the uterus. *J. amer. vet. med. Assoc.* **52** (1918); *Cornell Veterinarian* **15**, 255 (1925).
- Concerning the value of the agglutination test for bacillus abortus in the control of genital disease of cattle. *Cornell Veterinarian* **20**, 351 (1930).
- WILLIAMSON, BRUCE and GIBSON: Undulant fever in infancy. *Brit. med. J.* **1931**, Nr 3669, 748.
- WILSON, G. S.: The growth of Br. abortus (bovine type) in shake tubes. *Brit. J. exper. Path.* **12**, 152 (1931).
- The gaseous requirements of Br. abortus (bovine type). *Brit. J. exper. Path.* **12**, 88 (1931).
- and A. A. MILES: The serological differentiation of smooth strains of the Brucella group. *Brit. J. exper. Path.* **13**, 1 (1932).

- WILTSCHKE, FR.: Ein Fall von Infektion mit Bacillus BANG. Wien. klin. Wschr. **1929**, 686.
- WINKLER, M.: Über die Ausscheidung des Bacillus Abortus BANG mit der Milch. Diss. Dresden 1919.
- WISNICKI, W. and V. S. BARSON: Sanitary science, the basis for abortion control. J. amer. vet. med. Assoc. **77** (30), 697 (1930).
- — Blood-testing for abortion by the praktioner. J. amer. vet. med. Assoc. **78**, 332 (1931).
- WITTE, J.: Über die Verwertbarkeit der neuen MEINICKE-Klärungsreaktion (Originalreaktion nach MEINICKE) für die Diagnose des infektiösen Abortus. Berl. tierärztl. Wschr. **1931**, 841; **1932**, 338.
- Über seuchenhaftes Verlammen der Schafe, hervorgerufen durch Paratyphus-B-Bacillen. Berl. tierärztl. Wschr. **40**, 659 (1924).
- Vergleichende Versuche über die Verwendbarkeit der Komplementbindung mit aktivem und inaktivem Serum, sowie mit der Agglutination bei der Diagnose des seuchenhaften Verkaltens. Z. Inf.krkh. Haustiere **27**, 207 (1924).
- WRIGHT u. LAMB: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS u. UHLENHUTH. 3. Aufl.
- ZACH, E.: Ein Fall von BANG-Infektion beim Menschen in der tschechoslowakischen Republik. Prag. Arch. Tiermed. **9** B, 213 (1929).
- ZDRODOWSKI, BRENN et VOSKRESSENSKI: Étude sur la fièvre ondulante en Azerbaidjan. Recherches speciales sur la groupe Brucella melitensis-abortus. Ann. Inst. Pasteur **1930**, 768. Ref. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1932**, 538.
- ZELLER, H.: Beziehungen zwischen dem Erreger des infektiösen Abortus der Rinder und des Maltafiebers. Berl. tierärztl. Wschr. **1920**, 345.
- Immunisierung mit Extrakten und abgetöteten Kulturen des BANGschen Abortus-bacillus gegen das seuchenhafte Verkaltens. Berl. tierärztl. Wschr. **1921**, 606.
- Weitere Versuche über das seuchenhafte Verwerfen des Rindes. Arch. Tierheilk. **49**, 65 (1923).
- Ätiologie und Prophylaxie der Brucellosen. Abortus und Melitensis. Übertragungen auf den Menschen. Berl. tierärztl. Wschr. **1931**, 565.
- u. BELLER: Zit. nach KARSTEN, Dtsch. tierärztl. Wschr. **1931**, 385.
- W. WEDEMANN, L. LANGE u. E. GILDEMEISTER: Über die sogenannte niedrige Dauerpasteurisierung der Milch mit besonderer Berücksichtigung der Abtötung von Seuchen-erregern. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **38**, Sonderh. (1928).
- ZIEGLER, M. u. R. TEICHMANN: Über das Ergebnis der Bekämpfung des ansteckenden Verkaltens durch Impfung im Freistaat Sachsen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1931**, 698, 714.
- ZOBELL, C. E. and K. F. MEYER: Metabolism studies on the Brucella group. II. The fermentation of the monosaccharides. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 160 (1930).
- — Reduction of nitrates and nitrites by representatives of the Brucella group. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 116 (1931).
- ZWICK: Über den Erreger des infektiösen Abortus des Rindes. Zbl. Bakter. I Ref. **47**, 219.
- Votr. tierärztl. Ges. Berlin, 9. Jan. 1911; Votr. 11. Hauptversg. Ver. beamteter Tierärzte. Pr. Berl. tierärztl. Wschr. **1911**, 111, 965.
- Impfungen gegen den infektiösen Abortus des Rindes. **1924**, 673.
- Ansteckendes Verwerfen beim Rinde, Schaf und Schwein. Verh. 11. internat. tierärztl. Kongr. London 1930, **2**, 172 (1931).
- Seuchenlehre. Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere von FRÖHNER und ZWICK, 1925.
- Die Bekämpfung des infektiösen Abortus durch Impfung. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1931**, 705; Berl. tierärztl. Wschr. **1931**, 784.
- u. KRAGE: Über die Ausscheidung von Abortusbacillen mit der Milch infizierter Tiere. Berl. tierärztl. Wschr. **1913**, 41.
- u. WEDEMANN: Biologische Untersuchungen über den Abortusbacillus. Arb. ksl. Gesdh.-amt **43**, 130 (1913).
- u. ZELLER: Über den infektiösen Abortus des Rindes. Arb. ksl. Gesdh.amt **43**, 1 (1913).

V. BANG-Infektion des Menschen.

Von

K. BÖHMER-Kiel.

Mit 22 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
1. Geschichte der BANG-Infektion des Menschen	453
Abgrenzung gegen Maltafieber S. 455—458.	
2. Klinik der BANG-Infektion	460
Infektionswege S. 460. — Latente Infektion S. 460. — Inkubationszeit S. 461. — Beginn und Symptome S. 461. — Typische Komplikationen S. 462. — Beispiele in Krankengeschichten S. 463. — Ungewöhnliche Komplikationen S. 474. — Diffe- rentialdiagnose S. 476. — Diagnose S. 476. — Serologische Reaktionen S. 476. — Züchtung S. 479. — Allergische Reaktionen S. 479. — Therapie S. 479. — Desinfektion S. 480.	
3. Pathologische Anatomie der BANG-Infektion	480
Experimentelle Pathologie S. 480 — Pathologisch-anatomische Befunde beim Menschen S. 484.	
4. Epidemiologie	490
Umfang des Materials beim Menschen S. 490. — Verseuchung der Rinderbestände S. 493. — Bedeutung der Infektionswege beim Menschen S. 494. — Sporadisches Auftreten S. 495. — Kontakt zwischen Infizierten und Gesunden S. 495. — Wohn- dichte S. 495. — Infektionsträger S. 495. — Stadt und Land S. 496. — Berufe S. 496. — Resistenz und Geschlecht S. 497. — Resistenz und Alter S. 497. — Jahreszeiten, Klima und Rasse S. 498.	
5. Folgerungen	499
Rechtsfragen S. 499. — Bekämpfung und Verhütung S. 500.	
6. Zusammenfassung	500
Literatur	501

1. Geschichte der BANG-Infektion des Menschen.

In Deutschland und im Auslande ist im Laufe der letzten Jahre eine Infektionskrankheit des Menschen bekannt geworden, als deren Erreger das Bacterium abortus infectiosi bovis (BANG), auch als Brucella abortus bezeichnet, angesehen wird. Die Verwerfseuche des Rindes ist seit langem bekannt (MOSCALL 1567, LAWRENCE 1805, SKELLET 1808 nach LÖFFLER). LEHNERT stellte 1878 die Übertragbarkeit der Krankheit von Rind zu Rind fest, ebenso BRAUER (1880) (ZWICK und ZELLER). Schließlich entdeckte NOCARD im Jahre 1885 bei der Erforschung des seuchenhaften Verwerfens der Rinder in dem Eiter zwischen der Schleimhaut der Gebärmutter und der Frucht Bakterien, welche auch im Darm der Früchte vorkamen. Er konnte sie hieraus züchten; doch gelang ihm

die experimentelle Erzeugung der Krankheit noch nicht. BANG fand gemeinsam mit STRIBOLT im Jahre 1896 den Erreger und gab die grundlegende Darstellung der Infektion beim Rind. Er beschrieb ihn als eine sehr kleine, unbewegliche, gramnegative Bakterienform von kokkenähnlichem Aussehen und von wechselnder Größe. Infektionen des Menschen durch diesen Krankheitserreger, dessen ätiologische Bedeutung den Tierärzten nunmehr seit Jahrzehnten geläufig ist, sind mit Sicherheit nicht bekannt geworden in den auf die Entdeckung folgenden Jahren, wenigstens nicht bis etwa zum Jahre 1911. Diese Tatsache ist verschieden erklärt worden. Einmal hat man darauf hingewiesen, daß die Agglutinationsprobe, welche die Diagnose mit einiger Sicherheit gestattet, erst in den letzten Jahren systematisch bei unklaren Fieberzuständen angewendet worden sei. Man hat aber auch an die Möglichkeit gedacht (HABS), daß der Erreger variabel sei, sich allmählich an seinen Wirt angepaßt und schließlich eine solche Virulenzsteigerung erfahren habe, daß er zu einem fakultativen Parasiten für den Menschen geworden sei. Näher liegt vielleicht noch die Erklärung, daß das beim Menschen recht wechselvolle Krankheitsbild bis zur systematischen Anwendung der Agglutination nicht richtig gedeutet worden ist.

Ein weiterer Abschnitt in der Erkenntnis der BANG-Infektion umfaßt etwa einen Zeitraum von 15 Jahren, von 1911—1926. Im Jahre 1911 wurden die ersten Fälle aus den Vereinigten Staaten mitgeteilt. Ob es sich bei allen um echte BANG-Infektion handelt, ist heute zweifelhaft, um so mehr, als es sich damals um verhältnismäßig viele Kinder handelte, die als besonders wenig empfänglich angesehen werden. Bemerkenswert ist andererseits, daß die damals erkrankten Kinder fast durchweg mit roher Milch genährt worden sein sollten, so daß nach den jetzigen Kenntnissen der Infektionswege die Übertragungsmöglichkeit gegeben war. Auch wurden einige Fälle bereits durch Agglutination sichergestellt (COOLEGE, LARSON und SEDGWICK, MOHLER und TRAUM, NICOLL und PRATT, RAMSAY). Aus der Zeit des Weltkrieges und der ersten Nachkriegszeit fehlen entsprechende Mitteilungen bis etwa zum Jahre 1924. Von dann ab wurde zunehmend häufig über die Infektion berichtet, zunächst wieder aus den Vereinigten Staaten (CARPENTER, CARPENTER und MERRIAM, EVANS, GRUNERT, HARDY, HUDDLESON, HULL und BLACK, KEEFER, MOORE und CARPENTER). Anschließend folgten Veröffentlichungen aus anderen Ländern, so aus England (BAMFORTH, MANSON-BAHR), Dänemark (ANDERSEN, GAARDE, JENSEN, KRISTENSEN, SJOERSLEV), Schweden (JÄRPE), Rußland (MAKKAWEJSKI), Polen (LEGEZYNSKI), aus der Tschechoslowakei (ZACH), aus Holland (VAN DER HOEDEN), der Schweiz (BORNAND, FREI, GRÄUB, LÖFFLER, ROCH-MONEDJIKOWA und MARTIN), Frankreich (CADÉOT, CÉSARI, GIRAUD, LEDOUX und CLERC), Südafrika (BEVAN, DUNCAN, DE KORTE), Rhodesia (ROSS), Holländisch-Indien (KIRSCHNER und KUNST). Zweifelhaft wegen des Vorkommens von Maltafieber sind, abgesehen von Frankreich, wo in den letzten Jahren auch eine weitere Ausbreitung von Maltafieber festzustellen war, vor allem die angeblichen BANG-Infektionen in Italien (BASSAI, FAVILLI, FICAI und ALESSANDRINI, MANZINI, VERNONI, VIVIANI) und Spanien (MOREGAS und GRACIA).

Wenn man von Italien, Frankreich und Spanien absieht, lassen sich aber bei der Durchsicht der aus den anderen Ländern mitgeteilten Krankengeschichten solche Fälle erkennen, welche auch bei unserer heutigen Kenntnis der Dinge als ausreichend gesicherte BANG-Infektionen anzusprechen sind.

So konnten CARPENTER und MERRIAM im Jahre 1926 *Bacterium abortus* (BANG) aus dem Blute zweier Studenten züchten, welche allerdings nicht nachweisbar mit kranken Rindern in Berührung gekommen waren. Sie waren etwa 12 Wochen krank und litten an Mattigkeit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Husten, Durchfällen, Nachtschweißen und starker Abmagerung. Objektiv fand sich eine Anämie bei geringer Milzvergrößerung. KRISTENSEN beschrieb im Jahre 1927 die erste größere Reihe von BANG-Infektionen, als deren wesentlichste Symptome wellenartiges Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen, manchmal auch ein feinkörniges Exanthem der Haut, beobachtet wurden. Verhältnismäßig häufig kam Albuminurie vor. Die Krankheit dauerte monatelang bis zu 1/2 Jahre, vereinzelt noch länger. Sie endete aber immer mit Genesung. Von den Kranken hatten 34 mit infizierten Kühen zu tun, 39 hatten rohe Milch getrunken, bei 34 blieb die Infektionsquelle unaufgeklärt. Die Diagnose wurde durch die Agglutination mit *Bacterium abortus* (BANG) gesichert; außerdem gelang die Züchtung aus dem Blut bei 13 Kranken.

SJOERSLEV berichtete über 7 Fälle aus den Jahren 1923—1925. Alle Erkrankten hatten rohe Milch getrunken. Sie litten lange Zeit hindurch an wellenförmigem Fieber bei gutem Allgemeinzustand und günstigem Verlauf. Objektiv fand sich bei allen ein hoher Agglutinationstiter des Serums. In 2 Fällen konnte *Bacterium abortus* (BANG) aus dem Blut gezüchtet werden. SJOERSLEV beobachtete schon damals einen günstigen Einfluß der Vaccinebehandlung. GAARDE beschrieb den Fall eines Schlachterlehrlings, der beim Schlachten von Kühen geholfen hatte. Die Kühe hatten an Abortuskrankheit gelitten; auch hatte er reichlich rohe Milch getrunken. Der Kranke kam mit Kopfschmerzen und Schüttelfrösten unter Typhusverdacht ins Krankenhaus. Bei der Aufnahme betrug die Temperatur 38,7 bis 39,5°, der Puls 92. Es fanden sich: Cyanose der Lippen, Nasenbluten, Hyperämie, Schwellung und Blutungen am Zahnfleisch, an der Zunge randständige blutende Flecke, an den Oberschenkeln ein aus kleinen Fokkeln bestehendes Exanthem. An den inneren Organen kein krankhafter Befund, Blutbefund normal. Widal negativ. Zwei Tage nach der Aufnahme trat so heftiges Nasenbluten auf, daß eine Tamponade erforderlich war. Im Urin war Blut. Das purpurähnliche Exanthem breitete sich über den Rücken und die Extremitäten aus. Die Blutungen hielten 8 Tage an, die Temperatur schwankte zwischen 38 und 39°. Um die Stellen, an denen Koaguleneinspritzungen gemacht wurden, bildeten sich Sugillationen. Der Blutfarbstoffgehalt, der bei der Aufnahme normal war, sank auf 46%. Allmählich fiel die Temperatur lytisch ab, die Blutungen hörten auf, der Blutfarbstoffgehalt stieg rasch auf 88%. Nach 4 Wochen konnte der Kranke entlassen werden. Inzwischen hatte das Blutserum *Bacterium abortus* (BANG) bis 1 : 800 agglutiniert; der Titer sank bis auf 1 : 200 bei der Entlassung.

JÄRPE beobachtete in Halmstad in Schweden 5 Erkrankungen, die mit Kopfschmerzen, Frösteln, allgemeiner Mattigkeit und leichtem Husten begannen und mit Fieber bis 39° einhergingen. An den inneren Organen fanden sich keine nachweisbaren Veränderungen. Die Diagnose war zunächst unklar, bis die Komplementbindungsreaktion mit *Bacterium abortus* (BANG) in allen 5 Fällen positiv ausfiel. Alle Erkrankten genasen nach einer Krankheitsdauer von 4—6 Wochen. Vier von ihnen hatten rohe Milch getrunken, die vermutlich aus Ställen stammte, wo Abort vorgekommen war. Der 5. Kranke hatte keine rohe Milch getrunken, war aber als Landwirt mit 2 Kühen in Berührung gekommen, die infektiösen Abort durchgemacht hatten. Aus der Schweiz berichtete ROCH über 3 Fälle von langdauernden Fieberzuständen unter dem Bilde des Maltafiebers, die in Genf beobachtet wurden und welche nach dem Ergebnis der Agglutination durch *Bacterium abortus* (BANG) hervorgerufen waren. In den betreffenden Gehöften, von denen die Erkrankten stammten, waren Abortuserkrankungen der Rinder vorgekommen.

Zu gleicher Zeit traten in Italien besonders heftige *Epidemien von Maltafieber* auf. Das Fieber nahm damals an mehreren Orten nicht den gewohnten Verlauf. Auch fiel auf, daß nicht alle Fälle auf Infektion durch Ziegen hindeuteten. So berichteten ALESSANDRINI und ENRICO im Jahre 1926 von einer Epidemie in Affile in der Nähe von Rom. In dieser auf einem Berggipfel gelegenen Ortschaft ereigneten sich innerhalb kurzer Zeit 40 Krankheitsfälle, von denen 3 mit dem Tode endeten. Vorausgegangen war eine Abortusepidemie der Ziegen, deren Herden zu 50% betroffen waren. Beim Menschen war das

remittierend-andauernde Fieber an Stelle der mehr wellenförmig mit Intervallen verlaufenden typischen Maltafieberanfalle auffällig. Die Behandlung mit polyvalenter Maltakokkenvaccine hatte allerdings guten Erfolg, doch agglutinierte das Serum der Kranken sowohl Maltakokken als auch *Bacterium abortus* (BANG) in annähernd gleicher Verdünnung. Schon kurz vorher, in den Jahren 1923—1924, hatten FICAI und ALESSANDRINI in den Provinzen Arezzo, Valdarno und Casentino eine Epidemie beobachtet, welche damals noch als Maltafieber aufgefaßt worden war. Sie hatte meist Bauern betroffen, und zwar in der überwiegenden Mehrzahl erwachsene Männer, die mit Rindvieh beschäftigt waren. Frauen und Kinder sowie andere Berufe waren weitgehend verschont geblieben. Es gab damals in den betreffenden Gegenden fast keine Ziegen, so daß die Beziehung der Epidemie zum Maltafieber zweifelhaft sein konnte. Es gelang in einigen Fällen, *Bacterium abortus* (BANG) nachzuweisen. Der Verdacht, daß es sich mindestens um eine Mischinfektion, wenn nicht eine reine Infektion durch *Bacterium abortus* (BANG) gehandelt hat, wird unterstützt durch die Beobachtung, daß ein aus dem *Bacterium abortus* (BANG) hergestelltes Serum mit Erfolg bei der Behandlung verwendet wurde.

Nicht nur in Italien, auch in Frankreich und Spanien blieb die Diagnose auf BANG-Infektion durch das Vorkommen von Maltafieber erschwert. Selbst in Gegenden, in denen keine Ziegen gehalten wurden und anscheinend deutliche Beziehungen der Erkrankten zum fieberhaften Abort der Rinder nachzuweisen waren, blieben doch gewisse Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose.

In Frankreich traten die ersten Fälle von Maltafieber etwa um das Jahr 1900 auf (BARBYRY). In der Folgezeit verschwanden sie fast gänzlich, um erst um 1919 wieder in größerer Zahl aufzutauchen. Im Jahre 1925 wurde durch AUBLANT, DUBOIS, LAFENÊTRE und LISBONNE eine Rundfrage über das Vorkommen von Maltafieber und fieberhaftem Abort bei Tieren veranstaltet. Aus den 84 Antworten, welche aus 90 Departements eintrafen, ergab sich, daß das Maltafieber seit 1919 in den 7 Mittelmeerdepartements und in 7 angrenzenden Departements in der Zunahme begriffen war. Ferner kamen vereinzelte in andere Provinzen eingeschleppte Fälle vor. In den Jahren 1920 bis 1925 wurden allein in 7 Laboratorien des Südens 1181 sichere Fälle ermittelt. Die 7 Mittelmeerdepartements hatten von 1920—1925 mindestens 4000 Erkrankungen. Das Maltafieber blieb aber nicht an die Küstenzonen gebunden. Es griff auch auf andere Bezirke über, die weiter landeinwärts liegen. Als Überträger kamen neben den Ziegen auch Schafe und Hammel in Frage. Im Jahre 1900 war das Maltafieber nur in 3 Departements in Frankreich bekannt, 1925 galten 25 Departements als verseucht.

Die meisten Fälle kamen in Frankreich sporadisch vor (DARGEIN und DELITTE). Sie schienen in der Mehrzahl durch den Genuß von Schaf- oder Ziegenkäse bedingt. Auffällig war die leichte Übertragbarkeit der Infektion, die z. B. in einer Häufung von Laboratoriumsinfektionen beobachtet wurde. Von Südfrankreich wanderte das Maltafieber nach dem Norden. HAUDUROY und PACAULT beschrieben schließlich einen Fall, der 1925 in Paris zur Beobachtung kam. Es handelte sich um ein 14jähriges Mädchen, das seit einigen Wochen unbestimmte Magen- und Darmbeschwerden und dauerndes Fieber zwischen 38 und 39° aufwies. Die Blutkultur ergab eine Infektion mit Maltakokken. Die Ansteckung war vielleicht Ende Dezember 1924 in Reims nach Genuß einer geringen Menge

Ziegenkäse erfolgt. Andere Personen waren allerdings trotz des Genusses nicht erkrankt. Epidemiologisch ist an den damals in Frankreich beobachteten Fällen von Maltafieber noch bemerkenswert, daß es vorwiegend Männer befiel. So betraf die Infektion unter 150 Fällen von CASSAN aus dem Jahre 1925 nur zu ein Fünftel Frauen und zu ein Zehntel Kinder. Neu war auch die von CASSAN geäußerte Vermutung, daß Stalldünger und Wasser als Vermittler der Infektionen und neben den Verdauungswegen besonders die äußere Haut als Eintrittspforte der Erreger in Frage kämen.

So verlor das Maltafieber, das vor dem Kriege fast ausschließlich in Italien beobachtet wurde, um 1925 für Frankreich den Charakter einer exotischen Krankheit. In Malta, seiner eigentlichen Heimat, war es dank der Vorsichtsmaßregeln aus der Garnison und dem Geschwader so gut wie verschwunden (BURNET), während es in der Zivilbevölkerung noch recht verbreitet blieb (1922 noch 1102 Fälle mit 5,3% Letalität). Es breitete sich am Rande des Mittelmeerbeckens weiter aus, drang weiter vor bis an die Westküste Afrikas und bis nach Khartum und Transvaal, tauchte in Nord- und Südamerika auf, in Alaska und in der chinesischen Provinz Fu-Kien (BURNET, DARGEIN, LISBONNE, TURGIN). Aus den weiter entfernt liegenden Ländern wurde fast nur über einzelne Fälle berichtet. In Spanien und im nahen Osten traten die Erkrankungen gehäuft auf. So berichtete SCHNEIDER-SAN ROMÁN über 200 Fälle aus Spanien. Der Beginn der Krankheit war meist schleichend, das Fieber mäßig. Oft trat das Fieber nur in Wellen auf mit fieberfreien Zeiten von Tagen bis Wochen. Die Fieberwellen verliefen unregelmäßig. Steigerungen traten nur in den Vormittagsstunden auf; sie wurden von den Kranken meist nicht bemerkt. Der Fieberabfall ging meist mit Schweißausbruch einher. Als charakteristische Erscheinungen sind in den einzelnen Fällen Appetitlosigkeit, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schmerzen wie bei Ischias beschrieben. Auch fielen besonders heftige bronchitische Erscheinungen auf, deren Abgrenzung gegen Schwindsucht manchmal Schwierigkeiten machte, schließlich Erkrankungen der Hoden und der Eierstöcke. Besonders heftig trat das Maltafieber in Aserbeidschan auf (SDRODOWSKI, MGELOW, LURJE, FRIESE und MINERVIN). Das Krankheitsbild war nach diesen Berichten sehr verschieden. Der Fieberverlauf war polymorph; es kam undulierendes und rezidivierendes Fieber vor; am häufigsten wurde remittierendes Fieber beobachtet. In einem Falle bestand hektisches Fieber mit ganz hohen Morgen- und niedrigen Abendtemperaturen; in einem anderen Falle entwickelte sich nach einer kurzen ersten Welle eine Febris continua von vierwöchiger Dauer. Die Komplikationen betrafen alle möglichen Organe, Muskeln, Nerven, Knochen und Lungen. Es kamen schwere Erkrankungen an langdauernder Myositis verschiedener Muskelgruppen, Neuritis und Ischias vor. Nur in einem Falle konnte ein direkter Zusammenhang mit einer Ziegenerkrankung festgestellt werden; in einem anderen Falle hatte der Kranke wohl Ziegenmilch getrunken und besaß selbst mehrere Ziegen. Die Agglutination fiel bei den Tieren aber negativ aus. In den übrigen Fällen kamen Ziegen als Träger der Erreger nicht in Frage, wohl aber andere Haustiere, bei denen in Transkaukasien *Brucella melitensis* wiederholt nachgewiesen wurde. Die Diagnose wurde in allen Fällen mittels der Agglutination gestellt bei einem Titer von 1:100 bis 1:40 000. Zwischen dem Agglutinationstiter und den Krankheitserscheinungen bestand kein direktes Verhältnis. Es kamen

schwere Fälle vor mit niedrigem Titer und ganz leichte, ambulante mit sehr hohem Titer.

In den Vereinigten Staaten wurde der erste Fall von Maltafieber im Jahre 1905 von CRAIG erwähnt (HASSELTINE). Nach dem Kriege breitete es sich namentlich an der Küste und in den ländlichen Gegenden weiter aus. Besonders erkrankten Soldaten und Seeleute nach dem Genuß von Ziegenmilch. Die State Departments of Health organisierten systematische Kontrolluntersuchungen. Im Jahre 1926 berichteten 7 Staaten über 34 positive Resultate, 1927 18 Staaten über 194 Fälle und 1928 40 Staaten über 500 Fälle (HASSELTINE). So wurde um das Jahr 1928 in zahlreichen Ländern, die bisher praktisch frei zu sein schienen von Maltafieber, durch die Ausbreitung des Maltafiebers, seine eigenartige Symptomatologie und seinen ungewöhnlichen Verlauf die Abgrenzung der BANG-Infektion erschwert. Besonders in den Mittelmeerländern ist es bis 1926 zweifelhaft, ob die mitgeteilten Fälle von BANG-Infektion auf einwandfreier Beobachtung beruhen.

Anders liegen die Verhältnisse in Ländern, in denen eine Verwechslung mit Maltafieber gar nicht in Frage kommt, vor allem in Dänemark, Schweden und Deutschland. Hier begann mit der Ermittlung von Einzelfällen auf Grund geschärfter klinischer Beobachtung und systematischer Anwendung der Agglutination um 1928 eine neue Periode in der Erforschung der BANG-Infektion.

In Dänemark hatte KRISTENSEN bereits im Jahre 1927 eine Serie von 89 positiven Agglutinationsproben mitgeteilt. Von 1375 Seren, die in Kopenhagen zur WIDAL-Reaktion eingeschickt worden waren, agglutinierten 89 Bacterium abortus mindestens in einer Verdünnung 1 : 100; dieselben Seren gaben auch positive Komplementablenkung. Bei 13 der betreffenden Personen konnte Bacterium abortus aus dem Blut gezüchtet werden. Fast alle Kranken, die positive Agglutination mit Bacterium abortus aufwiesen, hatten entweder mit Viehbeständen zu tun gehabt, in denen Abortusinfektionen vorkamen, oder sie hatten reichlich rohe Milch bzw. Rahm genossen. Da sich die Agglutination mit Bacterium abortus als recht verlässlich erwies, mußte auch bei den Personen, bei welchen die Züchtung der Bakterien nicht gelang oder nicht versucht werden konnte, eine Infektion angenommen werden.

In der kurzen Periode vom 1. 4. 27 bis 1. 12. 28 teilte KRISTENSEN weitere 500 Fälle mit. Diese Beobachtungen gaben den Anstoß zu systematischen Serumkontrollen auch in anderen Ländern. In Schweden fand KLING 73 Fälle in den Jahren 1927—1928 (POPPE). In den Vereinigten Staaten wurden bis zum Mai 1929 rund 1300 Fälle bekannt, die auf BANG-Infektion bezogen wurden (HARDY). Eine statistische Aufarbeitung dieses Materials war aber nicht möglich, da nach HARDY die Erkennung der Krankheit in den einzelnen Bezirken zu sehr abhängig war von der Intensität der auf die Erkennung gerichteten Forschung. Immerhin ergaben sich aus diesem großen Material bemerkenswerte epidemiologische Einzelheiten. So zeigte sich bei der Aufteilung der Fälle nach Wohnorten deutlich ein gehäuftes Auftreten auf dem Lande, ferner eine Meistbegünstigung der Männer des erwerbsfähigen Alters und eine deutliche Bevorzugung derjenigen Berufe, die mit lebendem oder geschlachtetem Vieh beschäftigt sind. Beim Auftreten der ersten Fälle im Staate Indiana konnte nachgewiesen werden, daß von 87 untersuchten Kühen 21 infiziert waren (BERTELING). Alle Kranken bezogen ihre Milch von den infizierten Herden, und es ließ sich

eine fortlaufende Linie von den Patienten zum Milchproduzenten und seinen Kühen verfolgen. Während bei der weiteren Untersuchung von 16 480 Kühen nur 150 mit Tuberkulose infiziert gefunden wurden, waren 3900, d. h. fast 25% mit *Bacterium abortus* infiziert. Allein aus dieser enormen Verbreitung der Krankheit ergab sich die Unmöglichkeit, sie durch Abschachten der kranken Tiere zu bekämpfen, wenn man den Besitzern nicht schweren Schaden zufügen wollte. Aus dem Staate New York wurde über eine ähnliche Ausbreitung der Infektion berichtet (GILBERT und COLEMAN), so aus der Stadt Ithaka, wo rund 10% der Rinder verseucht waren (CARPENTER und BAKER), aus mehreren anderen Staaten (SIMPSON, HIRSCHBOECK), besonders aus Pennsylvanien (KERN) und schließlich auch aus Kanada (SCOZZAFAVE und WARNER). In zunehmendem Maße wurde die BANG-Infektion der Tiere überall durch systematische Serumkontrollen aufgedeckt. Auch die zur Verfügung stehenden menschlichen Blutproben wurden der Anregung von KRISTENSEN entsprechend vor allem in den Vereinigten Staaten auf Agglutinine gegen *Bacterium abortus* (BANG) kontrolliert. Man hatte dort bis vor kurzem alle Erkrankungen an undulierendem Fieber für Maltafieber gehalten und nun ganz plötzlich die außerordentliche Bedeutung der BANG-Infektion auch für den Menschen erkannt. Es ergab sich, daß die BANG-Infektion nach der Häufigkeit mindestens auf eine Stufe mit dem Abdominaltyphus zu stellen war. CARPENTER, BOAK und CHAPMAN untersuchten 4050 Blutproben, die aus Syracuse (N. Y.) zur Wassermannreaktion eingesandt waren, und fanden in 7,3% positive Agglutination gegen *Bacterium abortus* (BANG). Unter 955 Proben aus New York City waren nur 2,4% positive Ergebnisse. Wichtig war die Feststellung, daß bei Personen, die ausschließlich pasteurisierte Milch tranken, wie es in der Stadt New York überwiegend der Fall ist, niemals Agglutinine gegen *Bacterium abortus* gefunden wurden.

In den Mittelmeerländern wurde durch die Berichte aus Nordeuropa und Amerika die Beobachtung auf BANG-Infektionen gelenkt. In Nordafrika z. B., wo der seuchenhafte Abort früher überhaupt nicht bekannt war, beschrieb VIRGILLO im Jahre 1928 zwei Erkrankungen, die in Tripolis beobachtet wurden. In dem einen, tödlich endigenden Falle, konnte neben eindeutiger Agglutination der Erreger aus dem Blut gezüchtet werden. Bei dem zweiten Kranken war zunächst die Agglutination sowohl für *Brucella melitensis* als auch für *Bacterium abortus* (BANG) positiv, doch gelang auch hier die sichere Diagnose nach Erhitzung der Serums auf 65° nach FICAI und ALESSANDRINI, wodurch die Agglutinine für *Brucella melitensis* beseitigt, diejenigen für *Bacterium abortus* (BANG) aber erhalten bleiben sollen. In beiden Fällen hatten die Kranken reichlich ungekochte Milch aus Gehöften getrunken, in denen sich seuchenhafter Abort bei Rindern ereignete.

In Deutschland wurden BANG-Infektionen seit dem Jahre 1926 sicher beobachtet, so 1926 von KREUTER und STEINER, 1927 von DIETEL und VEILCHENBLAU. Letzterer schilderte 4 Fälle von Infektion mit *Bacterium abortus* bei Tierärzten nach Entfernung der Nachgeburt. Bei dieser Gelegenheit wurden in 22 untersuchten Dresdener Marktmilchproben zu 32% BANG-Bacillen nachgewiesen. Im Jahre 1928 häuften sich die Mitteilungen charakteristischer Fälle (BÜRGER-Kiel 25 Fälle, CURSCHMANN-Rostock, HABS-Kiel, HEGLER-Hamburg, POPPE-Rostock 11 Fälle, PRAUSNITZ-Breslau 13 Fälle und SPENGLER-Wien). In den von HABS aus der Kieler medizinischen Klinik mitgeteilten 4 Fällen

hatten die Kranken reichliche Mengen roher Milch getrunken. Das Krankheitsbild stimmte in allen Fällen überein: wochenlang anhaltendes intermittierendes Fieber, Milzschwellung, Normalwerte der Leukocyten oder Leukopenie mit relativer Lymphocytose, keine oder nur geringe Beschleunigung der Senkungsreaktion, positive Diazoreaktion im Urin in 2 Fällen. Die Diagnose wurde durch die Agglutination, in einem Falle auch durch den kulturellen Nachweis der aus dem Blut gezüchteten Bakterien gesichert. Der Verlauf war durchweg günstig.

So wurde die Kenntnis der BANG-Infektion durch die Beobachtung des klinischen Verlaufs wesentlich gefördert. Auch in den aus anderen Teilen Deutschlands mitgeteilten Fällen handelte es sich offenbar um Allgemeininfektionen. Der Sitz der Infektion war, darauf deuten die Krankengeschichten hin, in der Milz und in der Leber zu suchen. Besonders die Milz trat in den Vordergrund des Interesses. Es schien, als wenn das Blut von hier aus schubweise mit Erregern überschwemmt werde. Als Eintrittspforten für die Erreger wurden besonders die Schleimhäute des Verdauungskanals erkannt, aber auch die äußere Haut. Der Erreger selbst wurde jetzt, bei der Zunahme des klinischen Materiales, in seinen wesentlichen Eigenschaften beschrieben.

2. Klinik der BANG-Infektion.

Die *Infektion des Menschen* erfolgt auf percutanem Wege durch Berührung von infizierten Tieren oder auf enteralem Wege durch den Genuß von Milch und Milchprodukten, welche aus roher Milch erzeugt sind, wie Sahne, Butter, Milchspeisen, weißem Käse und Speiseeis. Es scheint, als wenn Butter und Weißkäse nur eine geringere, Sahne und Labkäse eine größere Rolle als Vermittler der Infektion spielen (LERCHE 1931). Vielleicht ist aber bei der BANG-Infektion des Menschen ähnlich wie beim Maltafieber der percutane Infektionsmodus noch gefährlicher als der perorale. Übertragungen von Mensch zu Mensch sind bisher nicht bekannt geworden. Die Infektionserreger verbreiten sich auf dem Blutwege. Als Sepsisherde kommen in Betracht die Milz, besonders deren Venen, die Leber und die Lymphdrüsen, welche nach neueren Untersuchungen vielleicht eine größere Rolle spielen als früher angenommen wurde.

Nicht in allen Fällen, in denen eine Infektion eingetreten ist, kommt es zu deutlichen klinischen Erscheinungen. Sowohl beim Rind als auch beim Menschen kommen *latente Infektionen* vor, wie sie auch beim Maltafieber bekannt geworden sind (SHAW). Sie können aus irgendeiner Ursache in die manifeste Form übergehen (DIETEL, STEINERT). Diese latenten Infektionen werden gelegentlich durch eine serologische Untersuchung erkannt. So konnte POPPE unter 14 im Laboratorium tätigen Personen bei 2 Laboratoriumsgehilfen eine positive Agglutination feststellen, obgleich diese sich völlig gesund fühlten. LERCHE fand nach STEPP bei einem Tierarzt, der sehr viele klinische Untersuchungen bei infizierten Tieren ausgeführt hatte, eine positive Agglutination. Der Tierarzt erinnerte sich nur an eine flüchtige Hodenschwellung, die er vor Jahren einmal durchgemacht hatte. KNOTH in Dresden untersuchte die Blutproben von 107 Tierärzten aus Sachsen (98 praktischen Tierärzten und 9 Schlachthoftierärzten). Davon zeigten 18 eine positive Agglutination mit *Bacterium abortus* (BANG),

3 Agglutination mit Komplementbindung, 4 nur Agglutination und 11 nur Komplementbindung. Sie hatten meist nur geringe klinische Erscheinungen oder waren früher einmal krank gewesen. LENTZE stellte im Jahre 1930 systematische Untersuchungen zur Frage der latenten Infektion des Menschen auf 20 schlesischen Rittergütern an. Er wählte solche Güter aus, auf denen unter den Rindern nachweislich der infektiöse Abortus herrschte, und untersuchte das Blut von 74 angeblich gesunden Personen im Alter zwischen 17 und 45 Jahren auf das Vorhandensein von Agglutininen. Von 57 Personen, die mit den infizierten Tieren in Berührung gekommen waren, wies über ein Fünftel eine positive Reaktion auf. 17 weitere Personen, die nachweisbar Bacterium abortus-haltige Milch roh in größerer Menge getrunken hatten, ohne aber Kontakt mit den infizierten Tieren zu haben, reagierten negativ. Alle Personen, auch die positiv reagierenden, bekundeten, völlig gesund zu sein bis auf eine, welche vielleicht auf die BANG-Infektion zurückführbare Symptome unbestimmter Natur angab. Besonders interessant ist es, zu sehen, daß die Agglutination noch bis zu weitgehender Serumverdünnung positiv ausfiel. Das Ergebnis war:

Zwischen die latente Infektion, welche keine oder kaum merkliche unbestimmte Krankheitserscheinungen macht, und die manifeste Form der Erkrankung, läßt sich eine Reihe von Erkrankungen eingruppierten, die man als ambulatorische Form bezeichnen kann, die auch mit dem Namen „Febricula“ belegt worden ist. Solche ganz leichten Formen fand HARDY in rund 25% unter 300 Fällen. Es handelt sich meist um solche mit dauernd niedriger oder auch temporär negativer Agglutination.	Serumverdünnung	1 : 120 . . . 2 Fälle
	„	1 : 240 . . . 2 „
	„	1 : 480 . . . 3 „
	„	1 : 960 . . . 3 „
	„	1 : 1920 . . . 3 „

Die *Inkubationszeit* wird recht verschieden angegeben, sie ist häufig nicht zu bestimmen. Jedenfalls scheint sie bei percutaner Infektion kürzer zu sein als bei enteraler. Meist wird angegeben, daß einige Tage oder wenige Wochen vom Zeitpunkt der Infektionsmöglichkeit bis zum Auftreten deutlicher Krankheitserscheinungen vergangen sind. Lokale Erscheinungen können schon am ersten Tage auftreten, so in der Selbstbeobachtung von PEPEU, der sich eine Infektion durch einen Hautriß am Finger zuzog. Er bekam am gleichen Tage Schmerzen an der Infektionspforte, aber Fieber erst am 18. Tag. WEIGMANN konnte die Inkubationszeit in 3 sicher beobachteten Fällen auf genau 8 Tage festlegen. Meist wird sie länger sein. So wußte im Falle JERWELLS ein 25jähriger Mann, daß er genau 3 Wochen vor dem Auftreten des Fiebers eine abortierende Kuh gepflegt hatte. Bei enteraler Infektion soll die Inkubationszeit noch weit länger sein können (LEGEZYNSKI).

Die Krankheit *beginnt* gewöhnlich mit einer Reihe von Beschwerden wie Kopfschmerzen, Glieder- und Gelenkschmerzen, leichtem Husten, geringerem bis stärkerem Schweißausbruch, Schüttelfrösten, Schwere in den Gliedern, allgemeinem Unwohlsein, manchmal nur leichtem Frösteln an den Schultern, mit Bläschenbildung und üblem Geschmack in der Mundhöhle, bei Hautinfektionen mit kleinen Blasen an der Eintrittspforte oder sogar mit einem von manchen Autoren als spezifisch angesprochenem Erythem in der Haut der Arme. Letzteres wurde mehrfach bei Tierärzten beobachtet und soll gewöhnlich etwa 20 Minuten nach der Berührung der Vaginalschleimhaut einer infizierten

Die Krankheit *beginnt* gewöhnlich mit einer Reihe von Beschwerden wie Kopfschmerzen, Glieder- und Gelenkschmerzen, leichtem Husten, geringerem bis stärkerem Schweißausbruch, Schüttelfrösten, Schwere in den Gliedern, allgemeinem Unwohlsein, manchmal nur leichtem Frösteln an den Schultern, mit Bläschenbildung und üblem Geschmack in der Mundhöhle, bei Hautinfektionen mit kleinen Blasen an der Eintrittspforte oder sogar mit einem von manchen Autoren als spezifisch angesprochenem Erythem in der Haut der Arme. Letzteres wurde mehrfach bei Tierärzten beobachtet und soll gewöhnlich etwa 20 Minuten nach der Berührung der Vaginalschleimhaut einer infizierten

Kuh auftreten. HUDDLESON und JOHNSON fanden es so charakteristisch, daß sie ihm den Namen „Erythema Brucellum“ gaben.

Das *Krankheitsbild* wird im übrigen beherrscht durch längere Zeit anhaltendes meist wellenartiges Fieber bei relativem Wohlbefinden der Kranken. Das Fieber kann remittierend sein oder intermittierend bis zu jahrelanger Dauer. HARDY fand den intermittierenden Typ am häufigsten. Manchmal sieht man aber ganz uncharakteristische und sogar subfebrile Temperaturen, die evtl. eine kurze undulierende Periode enthalten (SCHITTENHELM). Der eigentlich undulierende Fiebertyp scheint bei der BANG-Infektion nicht so ausgesprochen charakteristisch zu sein wie beim Maltafieber, dem er den Beinamen „Febris undulans Bruce“ verschafft hat. SCHITTENHELM, der im übrigen die klinischen Verschiedenheiten von Maltafieber und BANG-Infektion für so gering schätzt, daß er beide als „in ihrem Wesen und in ihrer Äußerung als identisch ansieht“, hat erst kürzlich auf die manchmal feinen Unterschiede in den Fiebertypen hingewiesen. Jedenfalls verläuft das Fieber wohl in den meisten Fällen in langgestreckten Wellen, die erst durch kürzere, dann durch länger werdende Intervalle getrennt sind. Es kann wochenlang aussetzen und in Nachschüben wieder einsetzen. Meist ist es nachmittags und abends am höchsten, doch kommen in anderen Fällen auch morgendliche Erhöhungen vor. Wenn also der Fieverlauf nicht ganz einheitlich ist und, worauf LENHARTZ hingewiesen hat, in seiner Wellenform auch bei anderen Krankheiten wie bei der Lungentuberkulose, bei Nierenbeckenentzündung und HODGKINScher Krankheit vorkommen kann, so bleibt die eigenartige Verlaufsform doch ein wichtiges diagnostisches Merkmal.

Der Puls ist meist verlangsamt oder steht doch in einem Mißverhältnis zur Höhe der Temperaturen; in anderen Fällen wurde Pulsbeschleunigung bis 90 und über 100, namentlich beim plötzlichen Beginn der Erkrankung beobachtet.

Häufig sind katarrhalische Erscheinungen, Angina und mäßige Bronchitis. Fast alle Kranken klagen über ein Schwächegefühl verschiedenen Grades, das ganz gering sein kann und manchmal nur für Augenblicke auftritt. Der Appetit ist meist gut, aber fast regelmäßig tritt Gewichtsverlust ein. Drüenschwellungen kommen öfter vor, besonders an der Parotis. Ein unbestimmtes ziehendes Gefühl in der Magengegend und im Unterleib wird öfter angegeben, doch sind eigentliche Darmerscheinungen selten. Die Nieren pflegen nicht zu erkranken. Objektiv steht die Milzvergrößerung im Vordergrund, die enorme Grade annehmen kann (SCHOTTMÜLLER). Die Vergrößerung der Leber ist seltener. Das Blutbild zeigt charakteristische Veränderungen im Sinne einer meist leichten Anämie und einer Leukopenie im Beginn und während des höchsten Fiebers. Dann folgt gewöhnlich eine Lymphocytose mit Werten bis über 40% (LÖFFLER) und sogar bis zu 60% (POPPE). In ganz schweren Fällen ist eine Linksverschiebung beobachtet worden (CURSCHMANN, FLEISCHMANN und RADDATZ). Die Eosinophilen sind meist leicht vermehrt. Die Blutplättchen zeigen keine Veränderung. Die Blutsenkung kann sich auf mittleren Werten halten oder leicht gesteigert sein. Im Urin ist gewöhnlich kein besonderer Befund zu erheben, nur ist Diazoreaktion gelegentlich positiv.

Neben diesen feststehenden Erscheinungen werden einige *typische Komplikationen* beschrieben. Besonders gern werden die Genitalorgane befallen, ferner die Gelenke und die Haut. Die Erkrankung des Hodens ist nach LÖFFLER

geradezu typisch; sie führt aber nur selten zu einer Vereiterung. Eine Laborantin, von der LÖFFLER berichtet, bekam nach einer Laboratoriumsinfektion einen Genitalfluor, in dem *Bacterium abortus* (BANG) nachgewiesen wurde. MADSEN hat über 7 Fälle von Abort unter 8 Frauen berichtet, die er beobachtete. In einem ähnlichen Falle gelang KRISTENSEN und HOLM die Züchtung der Erreger aus der Placenta. SIMPSON und FRAIZER berichteten über 5 Frauen, die mehrmals abortiert hatten und deren Blutserum *Bacterium abortus* agglutinierte.

Dann kommen Gelenkerscheinungen nicht selten vor. Sie können intensiv sein, ohne daß wesentliche objektive Befunde zu erheben sind. Häufig wird ein einzelnes Gelenk befallen, das meist in periodischen Schüben erkrankt (FREI). LÖFFLER sah einen Fall von interkurrenter Gonitis bei einem Kranken, der über 1½ Jahre am Fieber gelitten hatte und schon 2 Monate afebril war. Aus einem großen Kniegelenkerguß von hämorrhagischer Flüssigkeit konnte *Bacterium abortus* gezüchtet werden. Solche Befunde scheinen aber schon seltener zu sein (BAKER). HARDY fand eine Arthritis exsudativa unter 300 Fällen in weniger als 2%.

Hauterscheinungen pflegen häufiger zu sein. Manchmal sind sie ganz flüchtig, so daß sie übersehen werden können. Auch gehen sie den eigentlichen Fieberperioden meist voran. Sie treten auf als flüchtige Rötung, als bläschenförmiges Exanthem, als bullöse hämorrhagische und nichthämorrhagische Dermatitis (SPENGLER), als mehr bläschenförmige Eruption oder als exsudatives Erythem. Zerstreut liegende blaßrote Fleckchen, die an ein Typhusexanthem erinnern können, wurden beobachtet. Meist sind die Hauterscheinungen harmloser Natur und verursachen kaum subjektive Beschwerden. Zu Komplikationen können aber purpuraähnliche Veränderungen führen, die auch an den Schleimhäuten auftreten (GAARDE). Schließlich kommen echte Blutungen aus der Nase und der Darmwandung vor (KRISTENSEN).

Typische Krankheitsbilder, in denen die erwähnten Erscheinungen selten vermißt werden, sind in den letzten Jahren öfter zur Beobachtung gekommen. So berichteten:

HESS (1930), bei einer 51jährigen Dame, auf deren Gut das seuchenhafte Verkalben seit vielen Jahren vorkommt, traten seit ½ Jahr unbestimmt wechselnde Beschwerden mit leichter Temperaturerhöhung auf, ohne daß objektiv ein sicherer Befund zu erheben war. Es kam Schlaflosigkeit hinzu sowie neuralgische Schmerzen am Brustkorb und am linken Arm. Die Agglutination auf *Bacterium abortus* war 1 : 100 positiv und stieg bis auf 1 : 800. Der Puls hielt sich dauernd sehr niedrig, um 60 herum. Die Milz war eben fühlbar. Im Blutbild 77,8% Hämoglobin, Leukopenie um 6000 mit geringer Lymphocytose, Eosinophilie 1—4%. Während der Behandlung stieg der Blutfarbstoff bald auf 100%. Das Fieber hielt sich zwischen 36,9 und 38°.

LANG (1930): 39jähriger, früher kerngesunder Mann erkrankte im Juli 1929 mit Frieren und leicht gestörtem Allgemeinbefinden sowie langdauerndem Fieber, das sich in Wellen bis zum Oktober fortsetzte. Gewichtsabnahme 9 kg. Objektiv fand sich ein palpabler Milztumor, auch der Leberrand war gut zu tasten. Die Milz etwa 2½ Querfinger unter dem linken Rippenbogen. Leukocyten 6000 mit 58% Lymphocyten, 30% Segmentkernigen. Agglutination auf *Bacterium abortus* 1 : 2300. Unter Vaccinetherapie, anfangen mit 10 Millionen Keimen subcutan, in Abständen von 4 Tagen insgesamt 10 Injektionen, steigend bis auf 100 Millionen regelrechter Abfall der Temperatur. Nach den einzelnen Injektionen von der vierten ab leichter Temperaturanstieg bei gutem Allgemeinbefinden.

NATORP (1930): 1. 43 Jahre alte Frau. Mit 13 Jahren Typhus, jetzt seit einem Jahre matt und müde. War im August 1929 vier Wochen bettlägerig wegen Erkältung mit Gliederschmerzen, etwas geschwellenem Leib, Verstopfung und Fieber, zeitweise bis 40°.

Trinkt seit Jahren viel rohe Milch, besonders im Sommer. Am 4. 11. 29 Aufnahme wegen Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Kopfschmerzen. Eingehende Untersuchung ergab keinerlei Befund. Erst in der 2. Woche trat remittierendes Fieber auf, aber ohne Undulation. Widal auf *Bacterium abortus* 1 : 1600 positiv. Zeigte während der 4.—6. Woche ihres Krankenhausaufenthaltes nur ganz kleine Fieberzacken.

2. 39 Jahre alter Schlosser. Wurde am 19. 11. 29 aufgenommen, nachdem er seit einer Woche mit Fieber und Frösteln erkrankt war. Hatte seit 2 Jahren viel rohe Milch getrunken. Organischer Befund o. B. einschließlich Leber und Milz, nur manchmal geringfügiger Meteorismus, aber typisch undulierendes Fieber, Widal auf *Bacterium abortus* 1 : 400, dann 1 : 800, nachher 1 : 400 positiv.

3. 32 Jahre alter Sattler, hatte seit Jahren mit Vorliebe rohe Milch getrunken, 1918 und 1923 Grippe. Aufnahme am 24. 1. 30, nachdem er sich seit 5 Wochen unbehaglich fühlte. Hatte schlechten Appetit und Nachtschweiß. Bei der Aufnahme Temperatur 38,8°, Puls 96, Zunge belegt, leichter Meteorismus. Atmung und Reflexe lebhaft, organischer Befund sonst einschließlich Leber und Milz o. B. Widal auf *Bacterium abortus* 1 : 400 positiv.

RSAJEW (1930): 18 Jahre alter Mann, Schäfer, hat mehrmals Angina gehabt, jetzt Frösteln, Schwarzwerden vor den Augen, leichte Stuhlverstopfung, kommt unter Typhusverdacht zur Aufnahme. Beide Gaumensegel leicht gerötet, Mandeln mäßig vergrößert, Leib unter dem Rippenbogen etwas druckempfindlich. Milz vergrößert, fühlt sich derb an, Leber o. B. Auffällig langsamer Puls. Im Blutbild Lymphocytose, Verminderung der Neutrophilen und Fehlen von Eosinophilen bei verminderter absoluter Leukocytenzahl (7000—4800). Im roten Blutbild leichte Anisocytose. Thrombocyten reichlich. Im Blut wurden kulturell BANG-Bakterien nachgewiesen.

Gelegentlich sind auch unklare Krankheitsbilder beschrieben, die nicht immer einer Infektion mit *Bacterium abortus* zur Last gelegt werden können, wie in einem Falle von NATORP: Dieser betraf eine 30jährige Frau, die häufig Angina überstanden und seit 2 Jahren täglich 1 Liter rohe Milch trank. Bei der Aufnahme fand sich eine linksseitige chronische Tonsillitis mit subfebrilen Temperaturen. Agglutination auf *Bacterium abortus* (BANG) 1 : 100 deutlich, bei 1 : 200 nur schwach positiv. Tonsillektomie ohne Erfolg. NATORP glaubte, es handelte sich um eine chronische Sepsis, wobei gleichzeitig ein Kontakt mit *Bacterium abortus* (BANG) während des langen Genusses von roher Milch stattfand und hierdurch die positive Agglutination bedingt war, daß dagegen eine eigentliche BANG-Infektion nicht vorlag.

Die Kenntnis der klinischen Erscheinungen ist noch durch einzelne Selbstbeobachtungen gefördert worden. Besonders eindrucksvoll ist neben dem von WEIGMANN beschriebenen Fall des Med.-Rats Dr. R. eine Beobachtung von ZACH: Nach der Sektion eines 5 Monate alten Kalbsfetens, bei welchem *Bacterium abortus* (BANG) mikroskopisch und kulturell nachgewiesen wurde, traten am gleichen Tage klopfende Schmerzen am rechten Zeigefinger auf. An der schmerzenden Stelle zeigte sich ein Hautriß. Die Schmerzen verschwanden am folgenden Tage. Nach 18 Tagen trat Fieber auf, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, unruhiger Schlaf mit Nachtschweiß. Nach etwa 8 Tagen Schwellung und Schmerzen am rechten Knie. Das Allgemeinbefinden wurde schlechter. Temperaturen bis 38,3°, relative Bradykardie, geringer Milztumor. Die serologische Blutuntersuchung ergab einen Agglutinationstiter von 1 : 1600 auf *Bacterium abortus* (BANG) sowie positive Komplementbindungsreaktion. Die Fieberkurve zeigte remittierendes Fieber mit Tagesschwankungen bis 2,8°, im Blutbild Leukopenie und Lymphocytose. Im weiteren Verlauf Erscheinungen von seiten des Verdauungsapparates, Koliken, spastische Schmerzen in der Magengegend, Erbrechen und diffuse Schmerzhaftigkeit bei Druck auf den Leib. Therapeutisch war die Behandlung mit Serum einer rekonvaleszenten Kuh mit hohem Agglutinationstiter ohne Erfolg. Ein überraschender Erfolg trat ein bei Anwendung von Maltafieberserum, das zu je 10 ccm an 3 aufeinanderfolgenden Tagen subcutan injiziert wurde.

Das Krankheitsbild äußert sich, wie aus dieser kleinen Übersicht hervorgeht, immerhin so verschieden, daß sich die Mitteilung weiterer klinischer Beobachtungen lohnen dürfte. Die folgenden Krankengeschichten haben mir Herr Prof. SCHITTENHELM (Medizinische Universitätsklinik in Kiel) und Herr Prof. STUBER (Städtische Krankenanstalt in Kiel) in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt:

1. [Aus der Medizinischen Universitätsklinik Kiel (Prof. SCHITTENHELM)] Edo Hae., 48 Jahre alt, Kaufmann. *Anamnese*: In den 90er Jahren Influenza mit hohem Fieber, war immer nervös. Im Oktober 1915 in Rußland Typhus. Nach dem Kriege nicht mehr ernstlich krank. Hatte jetzt von November bis Weihnachten 1927 Bronchialkatarrh. Fühlte sich von der ersten Januarwoche ab nicht mehr ganz wohl. Wenn er abends aus dem Büro kam, war er schlapp und hatte keinen Appetit. Nachts schwitzte er zeitweise. Am 17. 1. 28 Verschlechterung, stellte Fieber fest, hat bis zur Aufnahme in die Klinik selbst gemessen. Gab an, in seinem Haushalt werde nur abgekochte Milch verwendet. Er habe aber einmal im Januar, als er sich schon nicht mehr ganz wohl fühlte, auf dem Büro rohe Milch getrunken.

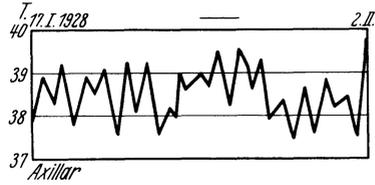


Abb. 1. Fieberkurve 17. 1. bis 2. 2. 28.

Aufnahmebefund. Innere Organe o. B., nur die Milz anscheinend 3 Querfinger breit unter dem Rippenbogen, Leber nicht sicher abzugrenzen. Im Urin Urobilin +, Urobilinogen stark vermehrt, Diazo 0.

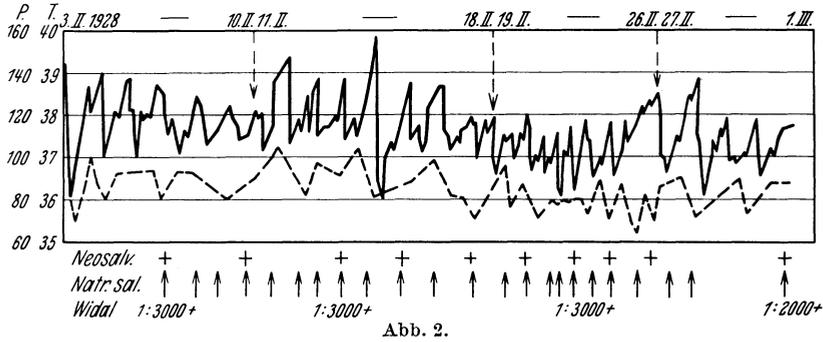


Abb. 2.

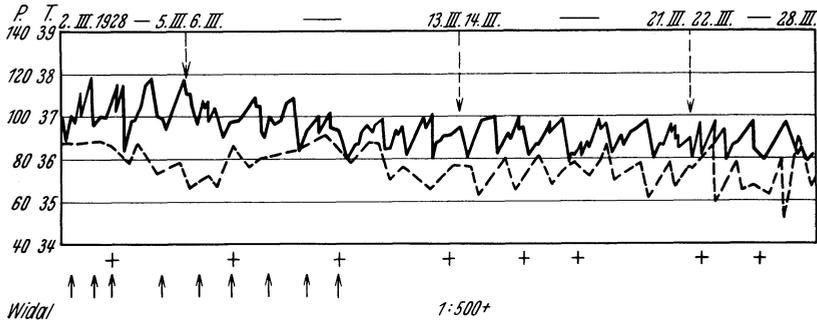


Abb. 3.

Abb. 2 und 3. Fieberkurve 3. 2. bis 28. 3. 28.

Blutbild	1928						
	3. 2.	17. 2.	23. 2.	2. 3.	7. 3.	17. 3.	26. 3.
Hämoglobin . %	73=91	—	68	—	65	80=100	78
Erythrocyten, Mill.	4,8	—	4,1	4,34	4,4	4,88	4,15
Leukocyten . . .	3 600	4 300	4 200	4 500	3 900	5 850	7 700
Stabkernige . . %	28	5	17	15	13	2	3
Segmentkernige %	33	42	39	42	52,3	63	60
Lymphocyten . %	22	45	41	40	30,3	32	35
Eosinophile . %	4	0	0	2	0	1	1
Monocyten . . %	9	4	3	1	3,7	2	1
Mastzellen . . %	3	0	0	0	0,7	0	0

Blutsenkung (WESTERGREEN)	1928					
	4. 2.	13. 2.	24. 2.	7. 3.	13. 3.	17. 3.
nach 1 ^o . mm	24	14	22	22	22	24
„ 2 ^o . „	55	25	55	53	52	54
„ 24 ^o . „	120	82	106	100	94	117

Widal	1928					
	4. 2.	6. 2.	13. 2.	24. 2.	1. 3.	13. 3.
Typhus	1 : 30 +	—	—	—	—	—
Paratyphus B. .	0	—	—	—	—	—
Bacterium(BANG)	1 : 3000+	1 : 3000+	1 : 3000+	1 : 3000+	1 : 2000+	1 : 500+
Kultur	0	0	0	—	—	—

Verlauf. 6. 2. 28 bis jetzt remittierendes Fieber, Anstieg in den Mittagsstunden, abends Abfall. Kein Schüttelfrost, kein Frieren, Milz mit derbem vorderen Rand fühlbar. 17. 2. Milz deutlich 3 Querfinger unter dem Rippenbogen. 26. 2. Das Schwitzen hat fast ganz aufgehört. Patient macht auf der Fieberhöhe keinerlei benommenen Eindruck. 13. 3. Der Milztumor geht zurück. 28. 3. Milz 2 Querfinger unter dem Rippenbogen, Leber nicht sicher abgrenzbar. 4. 4. Milz nicht mehr sicher palpabel (Kontrolle nach Entlassung in ambulante Behandlung). Keine Gewichtsabnahme.

Epikrise. Seit Wochen remittierendes Fieber ohne Organerscheinungen. Relative Pulsverlangsamung. Rheumatische Beschwerden in einer alten Steckschußnarbe. Langsame Entfieberung unter Neosalvarsan. Auffallendes Absinken des Seruntiters in der Rekonvaleszenz.

2. [Aus der Medizinischen Universitätsklinik Kiel (Prof. SCHITTENHELM)] Willi Ma., 26 Jahre alt, Kaufmann. *Anamnese.* Seit 3 Wochen krank. Beginn plötzlich mit Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Fieber, starkem Schweißausbruch und Gliederschmerzen. Fühlte sich während der letzten 3 Wochen hin und wieder für 2—3 Tage ganz gesund. Bekam dann wieder Fieber bis 39° abends. Hat im letzten Jahre viel rohe Milch getrunken; ist viel auf Reisen.

Aufnahmebefund. Roseolenartige Flecke an der Haut des Bauches und am Rücken. Zunge hinten belegt. Gaumen dunkelrot, Rachenschleimhaut rot. Die Mandeln liegen tief zwischen den Gaumenbögen. Leber 1 Querfinger breit unterhalb des Rippenbogens. Die Milz als derber Tumor deutlich palpabel, perkutorisch 17,5 : 8,5 cm.

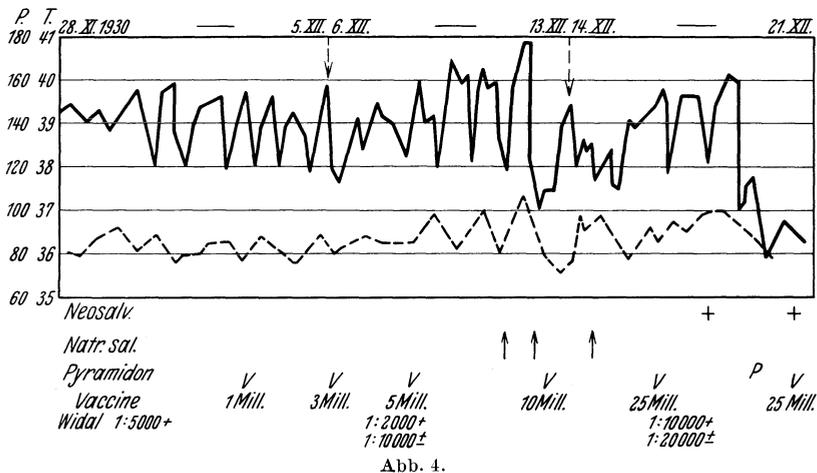


Abb. 4.

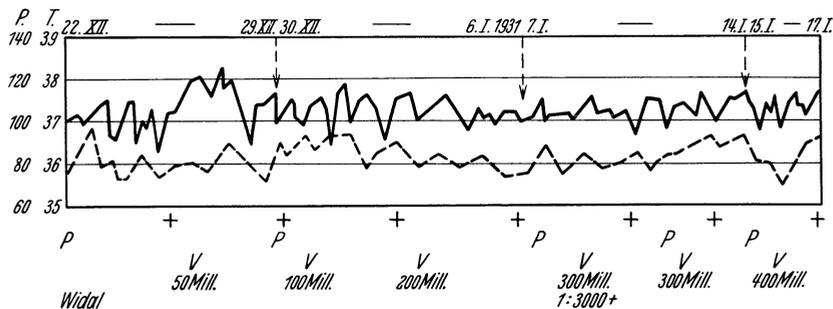


Abb. 5.

Abb. 4 und 5. Fieberkurve 28. 11. 30 bis 17. 1. 31.

Blutbild	1930				1931
	28. 11.	6. 12.	13. 12.	17. 12.	7. 1.
Hämoglobin . %	70	—	—	—	—
Erythrocyten, Mill.	5	—	—	—	—
Leukocyten . .	4 400	4 300	5 200	4 200	5 200
Stabkernige . %	3	5	6	9	12
Segmentkernige %	26	20	17,5	19,5	31
Lymphocyten %	70	69	74	70	53
Eosinophile . . %	—	1	1,5	—	1
Monocyten . . %	1	5	1	1,5	3
Mastzellen . . .	—	—	—	—	—

Blutsenkung (WESTERGREEN)	1930			1931	
	28. 11.	8. 12.	19. 12.	3. 1.	8. 1.
nach 1 ^o . . mm	8	21	37	18	21
„ 2 ^o . . „	27	48	66	47	46
„ 24 ^o . . „	102	124	120	110	105

Bilirubin im Serum direkt 0, indirekt: 0,64 mg-%.

Widal	1930			1931	
	28. 11.	8. 12.	19. 12.	8. 1.	3. 2.
Typhus	0	—	—	—	—
Paratyphus B. . .	0	—	—	—	—
Breslau	0	—	—	—	—
Bacterium (BANG)	1 : 5000 +	1 : 2 000 + 1 : 10 000 ±	1 : 10 000 + 1 : 20 000 ±	1 : 3000 +	1 : 1000 +

Verlauf. 30. 11. und 5. 12. 30 Allgemeinbefinden gut, starker Schweißausbruch. 8. 12. bis 13. 12. mehrfach Schüttelfröste und Nasenbluten. 12. 12. kritischer Temperaturabfall bis 37°, am 13. 12. Wiederanstieg. 16. 12. Lymphangitis und Lymphadenitis der Achseldrüsen. Fühlt sich sehr matt. 20. 12. auf Pyramidon Temperaturabfall bis 36°. Keine Gewichtsabnahme.

Epikrise. Demonstrativer Fall von BANG-Infektion, höchste Temperaturen mit Schüttelfrösten, Leukopenie und relativer Lymphocytose. Behandlung mit Maltavaccine brachte anfangs keine Besserung; auch kombinierte Salicyl-Neosalvarsantherapie ohne sichtbaren Erfolg. Erst Pyramidon wirkte schlagartig. Ungestörte Rekonvaleszenz unter Weiterführung der Vaccine- und Pyramidontherapie.

3. [Aus der Medizinischen Universitätsklinik Kiel (Prof. SCHITTENHELM)] Marie Zo., 31 Jahre alt, Wärterin. *Anamnese:* Erkrankte Anfang April abends mit Schüttelfrost, der sich wiederholte. Blieb aber außer Bett und machte Dienst, da sie außer den abendlich auftretenden Schüttelfrösten vollkommen ohne Beschwerden war. Hat öfter rohe Milch getrunken, abwechselnd mit gekochter. Hat vom 28. 5. ab selbst die Temperatur gemessen.

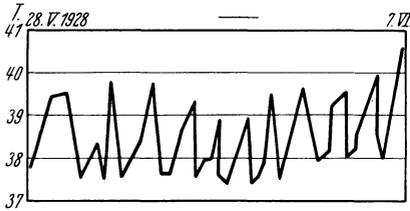


Abb. 6. Fieberkurve 28. 5. bis 7. 6. 28.

Aufnahmebefund. Innere Organe o. B., Milz nicht palpabel. 18. 6. 28. Fühlt sich absolut nicht krank. 22. 6. Allgemeinbefinden sehr gut. Die Milz wird im Bad mit Sicherheit gefühlt.

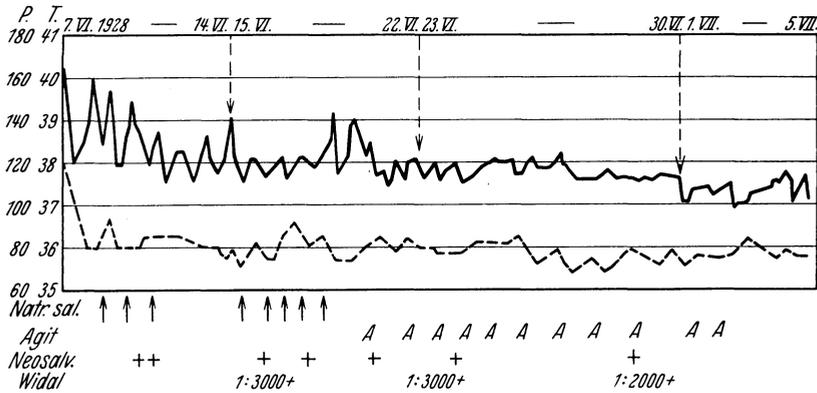


Abb. 7. Fieberkurve 7. 6. bis 5. 7. 28.

Blutbild	1928		Blutbild	1928	
	9. 6.	20. 6.		9. 6.	20. 6.
Hämoglobin . %	70	—	Lymphocyten %	59	60
Erythrocyten, Mill.	4,49	—	Eosinophile . %	—	—
Leukocyten . . .	4 000	7 200	Monocyten . %	2	3
Stabkernige . . %	16	14	Mastzellen . .	—	—
Segmentkernige %	22	23			

Blutsenkung (WESTERGREEN)	1928					
	7. 6.	13. 6.	18. 6.	22. 6.	27. 6.	29. 6.
nach 1 ^o mm	48	41	29	38	39	37
.. 2 ^o ..	76	76	47	70	53	51
.. 24 ^o ..	116	112	97	—	91	78

Widal	1928			
	8. 6.	15. 6.	22. 6.	29. 6.
Bacterium (BANG) .	1 : 3000 +	1 : 3000 +	1 : 3000 +	1 : 2000 +
Bacterium Melitense	1 : 2000 +	—	—	—

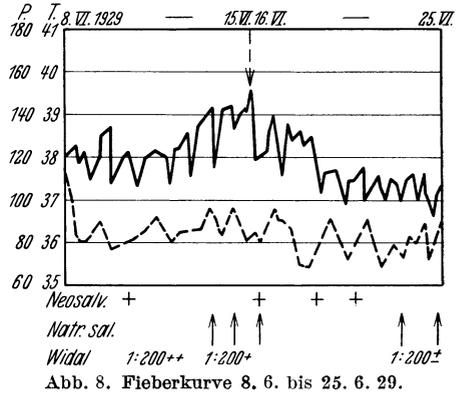
Aussaat steril.

Epikrise. Wurde vor der Aufnahme lange wegen Fiebers behandelt, für das keine rechte Ursache gefunden werden konnte. Typischer Fieberverlauf. Keine Gewichtsabnahme. Vertrug kein Salicyl, günstige Wirkung auch durch Agit. Gewicht unverändert.

4. [Aus der Medizinischen Universitätsklinik Kiel (Prof. SCHITTENHELM)] Klara Le., 27 Jahre alt, Pförtnerin. *Anamnese:* War früher nicht ernstlich krank. Bekam Anfang Juni im Dienst abends Schüttelfrost, etwa 10 Minuten lang. Am nächsten Abend Temperatur 39,5°, Schmerzen im Hinterkopf. Ist blaß und fühlt sich sehr schwach.

Aufnahmebefund organisch o. B.

Verlauf. 18. 6. 29. Fühlt sich abends noch matt, subjektives Befinden sonst ausgezeichnet. Gewicht unverändert.



Blutbild	1929		Blutbild	1929	
	8. 6.	25. 6.		8. 6.	25. 6.
Hämoglobin . . %	70	72	Lymphocyten . %	27,5	37
Erythrocyten, Mill.	3,95	4,05	Eosinophile . . %	6,5	7,5
Leukocyten . . .	5 100	7 200	Monocyten . . . %	9	5
Stabkernige . . %	6,5	5	Mastzellen . . . %	—	0,5
Segmentkernige %	50,5	45			

Blutsenkung (WESTERGREEN)	1929	
	8. 6.	10. 6.
nach 1 ^o mm .	52	60
„ 2 ^o „ .	84	103
„ 24 ^o „ .	—	125

Bilirubin im Serum direkt 0, indirekt 0,53 mg-%.

Widal	1929		
	10. 6.	14. 6.	24. 6.
Typhus	0	0	—
Paratyphus B . .	0	0	—
Bacterium (BANG)	1 : 200 + +	1 : 200 + dann 0	1 : 100 + 1 : 200 ± dann 0

5. [Aus der Medizinischen Universitätsklinik Kiel (Prof. SCHITTENHELM)] Hermann Po., 64 Jahre alt, Arbeiter. *Anamnese*: Arbeitet seit Oktober 1928 auf einem Gut, auf dem 20 Kühe stehen. Diese hatten im Jahre 1927 fast alle verkalbt. Im Jahre 1928 blieb das Verkalben aus. Ende Januar 1928 bekam Po. Fieber. Im Krankenhaus zu N. wurde Grippe angenommen und Po. zurückverlegt. Bald stieg die Temperatur auf 40°, Schüttelfröste traten auf. Der Kranke fühlte sich sehr matt und war zeitweise etwas benommen. Wegen gleichzeitig bestehender Pulsverlangsamung wurde Typhus angenommen und Blut zur bakteriologischen Untersuchung geschickt. Dabei wurde die BANG-Infektion durch die Agglutination 1 : 300 aufgedeckt. Zunächst draußen erfolglose Behandlung mit Pyramidon, Omnadin und Chinin, dann Aufnahme in die Klinik.

Aufnahmebefund: In der Milzgegend Schmerzen bei Druck, Leber eben unter dem Rippenbogen fühlbar.

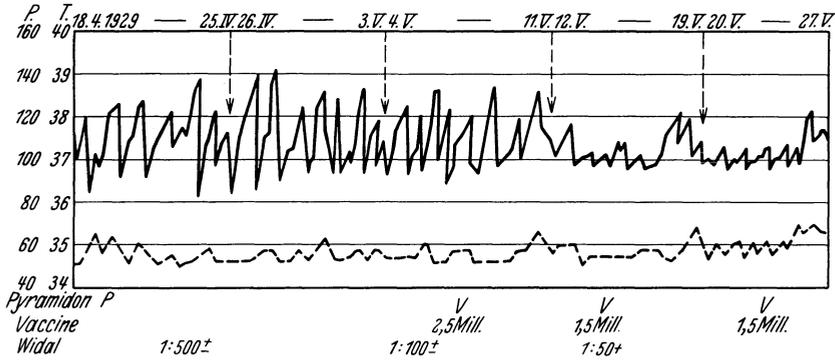


Abb. 9. Fieberkurve 18. 4. bis 27. 5. 29.

Blutbild	1929			Blutbild	1929		
	18. 4.	24. 4.	14. 5.		18. 4.	24. 4.	14. 5.
Hämoglobin . . . %	90	—	—	Lymphocyten . . %	43	27	34
Erythrocyten . Mill.	4,94	—	—	Eosinophile . . . %	—	2	2
Leukocyten	5400	—	6200	Monocyten . . . %	—	—	6
Stabkernige . . . %	5	3	4	Mastzellen . . . %	—	—	2
Segmentkernige . %	51	68	52				

Blutsenkung (WESTERGREEN)	1929			
	18. 4.	6. 5.	13. 5.	21. 5.
nach 1 ^o . . . mm	12	17	28	27
„ 2 ^o . . . „	25	35	59	50
„ 24 ^o . . . „	—	—	—	—

Bilirubin im Serum direkt 0, indirekt 0,67 mg-%.

Widal	1929		
	19. 4.	23. 4.	13. 5.
Typhus	0	0	0
Paratyphus B . .	0	0	0
Bacterium (BANG)	1 : 50 + + +	1 : 100 +	1 : 100 ±
	1 : 100 + + +	1 : 500 ±	—

6. [Aus der Medizinischen Universitätsklinik Kiel (Prof. SCHITTENHELM)] Wilh. Ro., 22 Jahre alt, stud. jur. *Anamnese*: Früher nicht ernstlich krank gewesen. Am 30. 6. 28 nach einer durcharbeiteten Nacht fühlte er sich nicht wohl, die Zigarette schmeckte nicht, nachts dann Schweißausbruch. Am 1. 7. Hitzegefühl. In der Woche bis zur Aufnahme fühlte er sich vormittags und nachmittags bis etwa 16 Uhr leidlich wohl, war dann aber unlustig zur Arbeit. Hatte nachts bis 40° Fieber, gegen Morgen meist Schweißausbruch. Habe trotz des Hitzegefühls seinen Abendschoppen nie versäumt, bis 11 oder 12 Uhr im Lokal gesessen und alles mitgemacht. Trinkt morgens regelmäßig rohe Milch. Hustet seit etwa 1/2 Jahre etwas mit schleimigem Auswurf.

Aufnahmebefund. Milz derb, palpabel, 3 Querfinger breit unter dem Rippenbogen. Innere Organe sonst o. B.

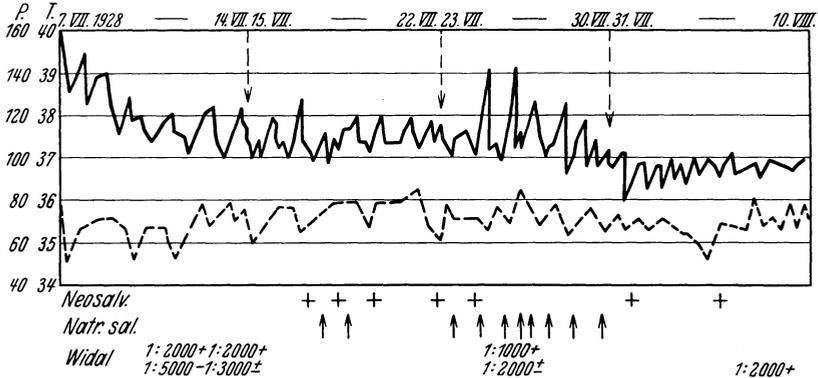


Abb. 10. Fieberkurve 7. 7. bis 10. 8. 28.

Blutbild	1928			Blutbild	1928		
	7. 7.	12. 7.	9. 8.		7. 7.	12. 7.	9. 8.
Hämoglobin . . %	75	—	—	Lymphocyten . . %	38,5	31	42
Erythrocyten, Mill.	4,8	—	—	Eosinophile . . %	0,5	3	6
Leukocyten . . .	6000	5000	6500	Monocyten . . . %	3,0	11	6
Stabkernige . . %	18,5	8	1	Mastzellen . . . %	0,5	1	—
Segmentkernige . %	39,0	46	45				

Blutsenkung (WESTERGREEN)	1928		
	7. 7.	20. 7.	9. 8.
nach 1 ^o . . mm	15	12	5
„ 2 ^o . . „	31	34	22

Widal	1928			
	9. 7.	10. 7.	28. 7.	9. 8.
Bacterium (BANG)	1 : 2000 + 1 : 5000 0	1 : 2000 + 1 : 3000 +	1 : 1000 + 1 : 2000 ±	— 1 : 2000 +

Verlauf. Fühlte sich nach der Entlassung zunächst ganz gut, dann traten wieder abendliche Temperaturen auf, später kam eine Schwellung des rechten Hodens und Nebenhodens hinzu. Kommt wegen des Rezidivs am 8. 10. 28 wieder zur Aufnahme. Fühlt sich nicht

schlecht. Die Schwellung der Hoden macht nur ganz geringe Beschwerden, geht aber erst langsam zurück. Wird am 1. 11. zur ambulanten Salvarsankur entlassen. Keine Gewichtsabnahme.

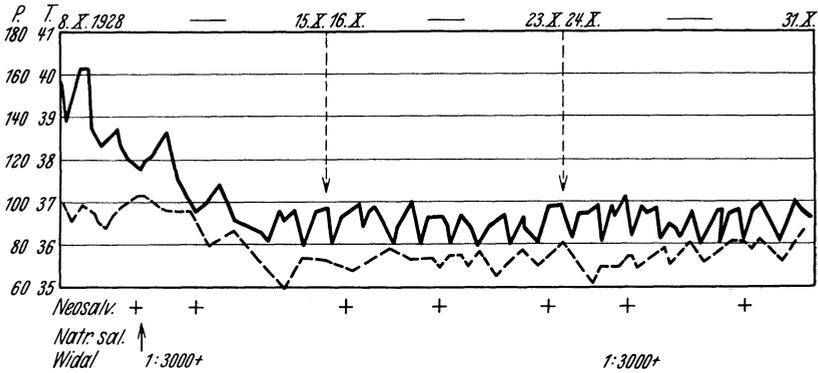


Abb. 11. Fieberkurve 8. 10. bis 31. 10. 28.

Widal	1928		1929	
	9. 10.	25. 10.	9. 2.	15. 2.
Bacterium (BANG) .	1 : 3000 +	1 : 3000 +	1 : 3000 +	1 : 1000 +

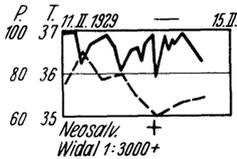


Abb. 12. Fieberkurve 11. 2. bis 15. 2. 29.

Kommt vom 11. 2. bis 15. 2. 29 zur Beobachtung. Hat sich in der Zwischenzeit ganz wohl gefühlt. Die Milz ist jetzt etwas größer als früher, Maße 10 : 17 cm.

Blutbild 11. 2. 29. Hämoglobin 79%, Erythrocyten 4,92 Millionen, Leukocyten 6 100, Stabkernige 1,5%, Segmentkernige 66,5%, Lymphocyten 22,0%, Eosinophile 3,5%, Monocyten 5,5%, Mastzellen 1,0%.

7. [Aus der Städtischen Krankenanstalt Kiel (Prof. STUBER)]

Konstanze Ha., 54 Jahre alt, Ehefrau. *Anamnese*: Im Dezember 1928 widerliches Gefühl im Mund, Appetitlosigkeit und Beginn des Fiebers. Wurde am 1. 1. 29 bettlägerig, lag etwa 1/4 Jahr zu Bett, davon 2 Monate schwer krank. Das Fieber ging langsam herunter, verschwand aber nie ganz. Fühlte sich im April ganz leidlich. Im Mai trat ein Rückfall ein, lag den ganzen Monat zu Bett. Fühlte sich im Juni gut. Im Juli 1 1/2 wöchiger Rückfall, lag aber nicht zu Bett. Hat jetzt seit 3 Wochen wieder Fieber bis 40°. Fühlt sich matt, hat keinen Appetit, sonst keine Beschwerden.

Aufnahmebefund. Leber 1 Querfinger breit unter dem Rippenbogen, Milz eben palpabel. Im Urin Diazo +.

Blutbild 16. 8. 29. Hämoglobin 75%, Erythrocyten 4,62 Millionen, Leukocyten 2 900, Stabkernige 3%, Segmentkernige 36%, Lymphocyten 59%, Übergangsformen 1%, Eosinophile 1%, Mastzellen 0.

Blutsenkung (WESTERGREEN) 16. 8. 29. Nach 1^o 11 mm, nach 2^o 22 mm.

Bilirubin im Serum direkt 0, indirekt 0,85 mg-%.

Widal. Bacterium (BANG) bis 1 : 100 +. Auf eigenen Wunsch entlassen.

8. [Aus der Städtischen Krankenanstalt Kiel (Prof. STUBER)] Hermann Bi., 42 Jahre alt, Kaufmann. *Anamnese*: Seit 4 Wochen zunehmende Mattigkeit und Hinfälligkeit, seither auch Temperaturen, in der letzten Woche abends 39° axillar.

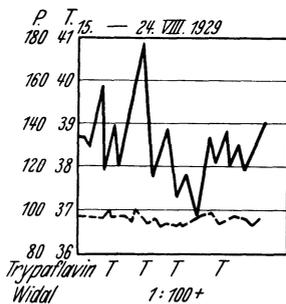


Abb. 13. Fieberkurve 15. 8. bis 24. 8. 29.

Aufnahmebefund. Innere Organe o. B., auch Leber und Milz. Im Urin Diazo 0.

Blutbild. Erythrocyten 4,48 Millionen, Leukocyten 6200, Stabkernige 2%, Segmentkernige 42%, Lymphocyten 46%, Übergangsformen 10%.

Blutsenkung (WESTERGREEN). Nach 1^o 38 mm, nach 2^o 60 mm.

Widal: 18. 9. 29 Bacterium (BANG) 1 : 800 +; 25. 9. 29 1 : 1600 +.

Verlauf. 20. 9. 29 fühlt sich sehr schwach. 21. 9. auf Pyramidon und Cadechol prompte Entfieberung bis zur Norm. 30. 9. auch nach Absetzung der Heilmittel bleibt die Temperatur unter 37^o. Hat 3,2 kg abgenommen.

9. [Aus der Städtischen Krankenanstalt Kiel (Prof. STUBER)] Frieda La., 44 Jahre alt, Ehefrau. *Anamnese:* Fühlt sich seit Pfingsten flau, hat Schmerzen im Leib und Fieber um 38^o herum.

Aufnahmebefund. Sehr gut genährte Frau mit fettreichen Bauchdecken. Über der ganzen rechten Lunge bronchitische Geräusche. Leber etwa 3 Querfinger breit unter dem Rippenbogen, Milz nicht palpabel.

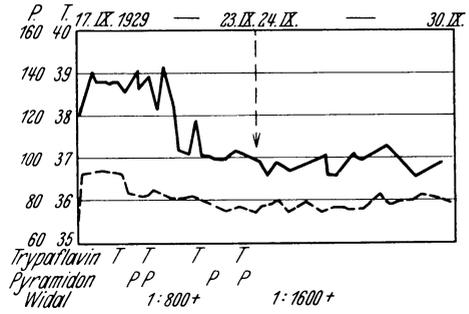


Abb. 14. Fieberkurve 17. 9. bis 30. 9. 29.

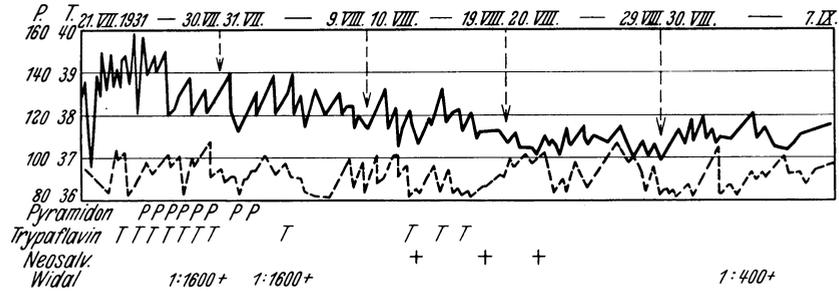


Abb. 15. Fieberkurve 21. 7. bis 7. 9. 31.

Blutbild	1931		Blutbild	1931	
	21. 7.	25. 7.		21. 7.	25. 7.
Hämoglobin . . %	90	92	Segmentkernige %	43	50
Erythrocyten, Mill.	4,45	4,25	Lymphocyten . . %	43	35
Leukocyten . . .	4000	5400	Übergangsformen %	4	5
Jugendformen . . %	1	2	Eosinophile . . . %	2	3
Stabkernige . . %	6	5	Mastzellen . . . %	1	—

Widal	1931		
	23. 7.	4. 8.	2. 9.
Bacterium (BANG)	1 : 1600 +	1 : 1600 +	1 : 400 +

Verlauf: Allmähliche Entfieberung nach Trypaflavin, Pyramidon und Neosalvarsan. Hat etwa 5 kg abgenommen.

Die angeführten Fälle halten sich noch in dem gewöhnlichen Rahmen. Darüber hinaus sind einzelne Infektionen beschrieben worden, die außergewöhnlich

langwierigen Verlauf und schwerste klinische Erscheinungen zeigten. Einen solchen beobachtete NAGORSEN bei einem Agglutinationstiter von 1 : 61 440 mit einer besonderen toxischen Komponente, die auf den Kreislauf ungünstig wirkte. Im allgemeinen rechnet man mit einer Krankheitsdauer von durchschnittlich 3 Monaten und mit Schwankungen zwischen 1—6 Monaten. HARDY berechnete an einem größeren Material, daß Rückfälle in etwa 15% vorkommen. Die längste beobachtete ununterbrochene Fieberdauer gab LÖFFLER mit 15 Monaten an. Jedenfalls muß man damit rechnen, daß eine Bakteriämie auch nach längerer Fieberfreiheit, bei objektiv negativem Befund und völligem Wohlbefinden noch längere Zeit fortbestehen kann. Dafür spricht auch eine Beobachtung von LEAVELL und AMOSS, welche *Bacterium abortus* (BANG) bei einem Kranken aus dem Stuhl, aus der mittels Duodenalsonde gewonnenen Galle sowie aus der operativ entfernten Gallenblase isolieren konnten. Nach Entfernung der Gallenblase blieb der Stuhl von Bakterien frei. Danach erscheint es möglich, daß die Gallenblase eine Rolle bei den Rückfällen spielt und daß es Infektionsträger gibt, welche die Keime in der Gallenblase beherbergen und mit dem Stuhl ausscheiden. Die Beobachtung von BERNSAU, der eine Erkrankung nach Genuß von Brunnenwasser aus einem nahe der Dunggrube gelegenen Brunnen sah, wird dadurch in ein besonderes Licht gerückt.

Schwere Krankheitsbilder können auch durch *ungewöhnliche Komplikationen* hervorgerufen werden, die in den verschiedensten Organen auftreten. Eigentümlicherweise handelt es sich dabei häufig um solche Organe, die auch beim Maltafieber schwer in Mitleidenschaft gezogen werden können. Endokarditis ist in einzelnen Fällen beschrieben. HERMANN beobachtete 4 Frauen, die in einer Familie zugleich erkrankten, 3 bekamen eine Angina, 1 starb an einer Endokarditis. Auch in dem Falle von HEIBERG (zit. bei WOHLWILL) scheint eine Endokarditis durch die BANG-Infektion verursacht zu sein. Die Phlebitis der großen Venen ist selten; sie tritt bei der BANG-Infektion wohl nicht häufiger auf als bei anderen Leiden, die ein längeres Krankenlager bedingen. SCHITTENHELM, ATWOOD und HASSELTINE sahen Thrombosen der Oberschenkelvenen, die sich in dem Falle SCHITTENHELMs klinisch gar nicht bemerkbar machten. Auch in dem Falle von WOHLWILL trat der Tod an Lungenembolie ein.

Erkrankungen der Gelenke und Knochen zeigen sich unter den verschiedensten Bildern. SCHITTENHELM beobachtete nach einem fieberfreien Intervall ein etwa 3 Wochen dauerndes heftiges polyartikuläres Rheumatoid, das mit dem Ruhrreumatoid zu vergleichen war. In den Gelenken — meist wird nur eines befallen — treten Entzündungen und Ergüsse auf. Die Entzündungen sind meist serofibrinösen Charakters, wie TRAMONTANO sie auch beim Maltafieber gesehen hat. In dem Falle von LÖFFLER gelang es, *Bacterium abortus* aus dem hämorrhagischen Erguß eines Kniegelenkes zu züchten. Osteomyelitis und Spondylitis können zu schwerer Erkrankung führen. Auch hier bestehen Parallelen zum Maltafieber. Daß die Infektion des Knochenmarkes mit Maltabakterien im Experiment gelingt, hat SEGRE beim Meerschweinchen gezeigt; und nach SERIO ist Spondylitis beim Maltafieber sogar eine häufige Späterscheinung. In einem Falle, den ZUCCOLA beobachtete, kam es zu einer schweren Kompression des 4. Brustwirbels. Einen ähnlichen bei BANG-Infektion hat JENSEN beschrieben. Ein 17jähriger Landarbeiter erkrankte mit Rückenschmerzen und einem Absceß im SCARPASchen Dreieck. Auf dem Röntgenbilde waren der

3. und 4. Brustwirbel zusammengebrochen und flachgedrückt, daneben beträchtliche Knochenneubildung in Form von Spangen, welche die beiden Wirbel verbanden. Etwa 1 Jahr vor dieser Erkrankung hatten Fieber, Durchfälle und deutliche Benommenheit bestanden. Der Verdacht auf Typhus wurde damals nicht bestätigt. Bei der jetzigen Erkrankung ergab sich deutliche Agglutination und Komplementbindung für *Bacterium abortus* (BANG). Der Absceß heilte nach dreimaliger Punktion aus, sein Inhalt war steril. Die Wirbelsäule zeigte nach 10monatigem Krankenhausaufenthalt ausgeprägte Heilungsvorgänge. Die Konturen wurden scharf und die Spangenbildung sehr deutlich. Es bestanden keinerlei Beschwerden mehr, so daß der Erkrankte die Arbeit wieder aufnehmen konnte. Er hatte vorher auf dem Lande gearbeitet, am Viehhüten teilgenommen und oft ungekochte Milch getrunken.

Eine Ostitis am Fuß bei einem 41jährigen Manne wurde von WEIL beschrieben, GRILICHES sah einen Absceß auf dem Fußrücken und konnte *Bacterium* (BANG) daraus züchten. ATWOOD und HASSELTINE beobachteten Absceßbildung in der weiblichen Brust.

Eine schwere Rippenfellentzündung wurde als Folge einer BANG-Infektion in der chirurgischen Klinik in Kiel (Geheimrat ANSCHÜTZ) beobachtet. Eine Blinddarmentzündung kann durch die manchmal unbestimmten ziehenden Schmerzen im Leib, aber auch durch verdächtige umschriebene Lokalisation vorgetäuscht werden. In der Berliner Gesellschaft für Chirurgie hat KNOBLAUCH am 16. 11. 31 den ersten bekannt gewordenen Fall einer Peritonitis durch BANG-Infektion demonstriert. Der Kranke wurde am 3. Tage eingeliefert und bot neben einer Milzschwellung deutliche Druckempfindlichkeit am MAC BURNEYschen Punkt. Operation wegen Verdachts auf Appendicitis. In der Bauchhöhle fand sich ein dickes, fadenziehendes, nichtriechendes Exsudat bis hinunter in den DOUGLASSchen Raum, dabei eine diffuse Rötung des Bauchfells. Der Wurmfortsatz war gesund. Im Exsudat wurde *Bacterium abortus* (BANG) nachgewiesen. Agglutination im Blut auf Typhus 0, auf *Bacterium* (BANG) +. Ungestörter Verlauf nach Appendektomie und DOUGLAS-Drainage. Der Kranke hatte ungekochte Milch getrunken von einer Kuh, die bereits mehrmals verworfen hatte.

Als schwerste, aber auch seltenste Komplikation kommt beim Maltafieber Meningitis vor (LEMAIRE). Einmal beobachtete LÖFFLER bei einem BANG-Kranken, der allerdings eine lobuläre Pneumonie hinzubekommen hatte, Nackensteifigkeit ohne erhöhten Liquordruck bei benommenem Sensorium — Eiweiß im Liquor nicht vermehrt, Nonne und Pandy 0 —, so daß nur von einem Meningismus gesprochen werden konnte. Kürzlich hat aber SEVERIN (Vereinigung südostdeutscher Psychiater und Neurologen in Breslau, Sitzung vom 1. 2. 32) bei einem 20jährigen Landwirt eine echte Meningitis beobachtet. Daneben bestand ein leichtes Ödem der Lendenwirbelsäule mit Druckempfindlichkeit und segmentärer hinterer Wurzelreizung. Die Röntgenaufnahme der Lendenwirbelsäule ergab keinen deutlichen pathologischen Befund. Von einer Lumbalpunktion mußte wegen des Verdachts auf eine Lendenwirbelerkrankung abgesehen werden. Die Blutuntersuchung ergab Agglutination auf *Bacterium abortus* (BANG) 1 : 1600 +, Leukopenie von 7800 mit relativer Lymphocytose von 44%. Ferner bestand undulierendes Fieber und Schmerzhaftigkeit beider Hoden. Durch häufige Trypaflavin-, gelegentliche Neosalvarsaninjektionen und

hohe Salicyldosen per os wurde ein allmählicher Rückgang der meningitischen Erscheinungen bis zu völliger Heilung erzielt.

Schließlich können auch in der Haut, welche nach HARDY in etwa 11% der Fälle Eruptionen zeigt, ernstere Komplikationen auftreten. So trat nach URBACH bei einem Tierarzt nach der Lösung der Nachgeburt ein Bläschenausschlag an beiden Händen auf, der nach einigen Tagen in ein schweres Erythema multiforme bullosum haemorrhagicum überging, welches nach 3 Wochen zur Abstoßung der Epidermis führte. An Ohrmuscheln, Ober- und Unterlippe trat eine bullös-hämorrhagische Dermatitis auf. Dann entstanden zahlreiche intracutan gelegene, konfluierende, juckende Knötchen, die nach Ulceration zum Teil schwere strangartige Narben an den Hohlhänden zurückließen.

Wenn man von den schweren Komplikationen absieht, ist die *Differentialdiagnose* auf BANG-Infektion besonders gegen Typhus, Paratyphus und Miliartuberkulose zu stellen. In den 300 Fällen von HARDY war das Krankheitsbild in etwa 33% durch eine gleichzeitig bestehende Tuberkulose verwischt. Das wellenartige Fieber kann an Sepsis und Malaria erinnern. Die Leibschmerzen können Appendicitis und Cholecystitis vortäuschen, die Schmerzen im Unterleib und beim Wasserlassen auf urogenitale Infektionen hindeuten.

Die *Diagnose* auf BANG-Infektionen ist zu sichern durch die klinischen Erscheinungen, die serologische und bakteriologische Untersuchung, den Tierversuch und schließlich die Allergiereaktionen. Die *serologischen Reaktionen* sind zur Zeit die wichtigsten.

Die Agglutination wird am meisten angewendet. Als beweisend werden bereits niedrige Werte angesehen (KRISTENSEN 1 : 100, WEIGMANN 1 : 200). Meist finden sich bei den Kranken bedeutend höhere Werte von 1 : 1000 und darüber (POPPE), in einzelnen Fällen von 1 : 5000 (WEIGMANN), sogar von 1 : 10 000 und 1 : 24 000. In dem von NAGORSEN beobachteten Falle mit besonders schweren klinischen Erscheinungen kamen Werte bis 1 : 61 440 vor. Gelegentliche Beobachtungen zeigen, daß auch positive Agglutination mit niedrigem Titer beim Fehlen klinischer Erscheinungen vorkommen kann, so einmal bei 1000 untersuchten Seren von KRISTENSEN und HOLM, 4mal unter 3535 Seren von WEIGMANN. Hierbei handelte es sich 2mal um Typhus und 2mal um croupöse Pneumonie. Auch scheinen BANG-Infektionen vorzukommen, ohne daß Agglutinine nachweisbar sind (CARPENTER, CURSCHMANN, KRISTENSEN, RIMPAU und STEINERT). Es handelt sich dabei um eine ähnliche Erscheinung wie beim Maltafieber (BASSET-SMITH). In dem von CURSCHMANN beschriebenen Falle soll es sich nach den klinischen Erscheinungen um eine typische BANG-Infektion gehandelt haben. CURSCHMANN zieht aus dem Fehlen der Agglutination den weitgehenden Schluß, daß man die Erkrankung lediglich aus den klinischen Erscheinungen diagnostizieren könne. WILSON in London unterscheidet folgende Möglichkeiten: 1. Titer bis 1 : 80 weise beim Fehlen klinischer Erscheinungen mit Wahrscheinlichkeit auf eine frühere Infektion mit Organismen der Brucellagruppe hin, ohne daß eine ausgesprochene Erkrankung vorgelegen haben müsse. 2. Titer 1 : 100 und darüber weise beim Fehlen klinischer Erscheinungen mit Wahrscheinlichkeit auf eine latente Infektion hin oder auf wiederholte frühere Infektionen, denen nicht notwendig eine ausgesprochene Erkrankung zu folgen brauchte. 3. Titer 1 : 100 und darüber könne beim Vorhandensein von Fieber und anderen Krankheitssymptomen praktisch fast

als Beweis einer aktiven Infektion mit Organismen der Brucellagruppe angesehen werden. 4. Titer 1 : 20 bis 1 : 100 könne beim Vorhandensein von undulierendem Fieber praktisch auch zur Diagnose einer BANG-Infektion dienen. 5. Völliges Fehlen von Agglutininen im Serum schließe nicht notwendig die Diagnose einer Brucellainfektion aus. Solche Fälle seien aber selten, und zwar nach BURNET beim Maltafieber häufiger als bei der BANG-Infektion.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung von WEIGMANN, der positive Agglutination bis zu einem Titer von 1 : 500 in Fällen sah, in denen sicher keine BANG-Infektion vorlag. Es handelte sich um Erkrankungen an Gesichtserysipel mit Otitis, croupöser Pneumonie, Typhus, Staphylokokkensepsis nach artefiziellm Abort und Gallenblasenentzündung. In 5 Fällen mit positiver Agglutination bestand überhaupt keine Erkrankung. Der Agglutinationstiter betrug 1 : 50 bis 1 : 100, einmal sogar 1 : 2000. Die Komplementbindungsreaktion, die allerdings nur in 2 Fällen ausgeführt werden konnte, war bezeichnenderweise negativ.

Der Eintritt der Agglutination erfolgt verschieden schnell. Exakte Beobachtungen am Menschen fehlen hierüber fast ganz, weil der Zeitpunkt der Infektion sich selten festlegen läßt. Bei einer Laboratoriumsinfektion (FREI) wurde 5 Wochen nach der Infektion und 14 Tage nach dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen eine Agglutination 1 : 500 festgestellt. Charakteristisch ist die lange Dauer der Agglutination, die über 5—6 Jahre positiv sein kann (LÖFFLER). Im Laufe der Erkrankung kann der Agglutinationswert ganz erheblichen Schwankungen unterliegen. Es gibt sogar Fälle mit deutlichen Krankheitserscheinungen bei dauernd niedriger bzw. temporär negativer Agglutination. Es scheinen also keine direkten Beziehungen zwischen Bakteriämie und Agglutinationstiter, auch keine solchen zwischen Titer und Allgemeinzustand zu bestehen.

Neben der Agglutination wird die Komplementbindungsreaktion herangezogen. Dabei wird ein Bindungswert von 0,1 oder 0,05 ccm des inaktivierten Serums als beweisend angesehen (KRISTENSEN). Aus Versuchen, die SASANO, CALDWELL und MEDLAR am Kaninchen anstellten, ergab sich, daß die komplementbindenden Stoffe und Agglutinine etwa zur gleichen Zeit auftreten, daß aber die Komplementbindung länger bestehen bleibt als die Agglutination.

Die Spezifität der serologischen Reaktionen, namentlich zur Unterscheidung der BANG-Infektion vom Maltafieber, ist lange Zeit besonders von italienischen Autoren bezweifelt worden. Beide Erreger sollten agglutinatorisch identisch sein (KHALED 1922), so daß sie nicht voneinander zu trennen seien (MAZZI 1922, SKAREČ 1922). Die Anwendung der Receptorenanalyse nach Erhitzen der Bakterien schien zu versagen (ANDREI 1926). Die Angabe von FICAI und ALLESSANDRINI, daß eine Unterscheidung durch verschiedene Hitzeresistenz möglich sei, wurde nicht bestätigt (ENRICO 1926 und JACONA 1926, ferner ROSS 1927, CERRUTTI 1927, ROBINSON 1927, TAPIA 1928 und SIMONETTI 1928). Als zusammenfassendes Ergebnis zahlreicher serologischer Untersuchungen in Florenz gab LUSTIG 1930 an, daß die beiden Erreger nichts anderes seien als verschiedene Typen, unter denen sich der gleiche Keim darstelle und in welche sich der gleiche Keim auch schrittweise verwandeln könne. In England äußerte CARPENTER im Jahre 1930 ähnliche Zweifel an der Spezifität der serologischen Reaktionen. Auf der anderen Seite stehen Beobachtungen, auch aus Italien,

welche für eine Unterscheidungsmöglichkeit der beiden Erreger sprechen. Maltakokken sollen im Gegensatz zu *Bacterium abortus* (BANG) durch Galle in ihrem agglutinatorischen Verhalten zu beeinflussen sein und in Milchsäurelösung bis 1 : 1500 schon nach 80 Minuten Aufenthalt im Brutschrank agglutiniert werden, während *Bacterium abortus* (BANG) bei dieser Behandlung unbeeinflusst blieb (VERCELLANI und ZANZUCCHI 1926). Andere Untersucher glaubten artspezifische Receptoren nachgewiesen zu haben (ASCIONE 1926. POLETTINI 1926). Versuche von VALENTI ergaben bei Hitzeagglutination insofern gewisse Unterschiede, als *Bacterium abortus* (BANG) nach Erhitzung auf 100° eine Stunde lang nicht mehr ausflockte, wohl aber Maltakokken. Die Spezifität der serologischen Reaktionen wird endlich durch eine Reihe morphologischer und biologischer Untersuchungen gestützt, die ich hier nur andeuten kann. Auf das unterschiedliche Verhalten gegenüber Farbstoffen gründete HUDDLESON 1928 eine eigene Methode. MC ALPINE und SLANETZ fanden 1928, daß *Bacterium abortus* (BANG) Glucose weniger angreife als *Bacterium melitensis*. Die hämolytische Reaktion nach D'AMATO ergab weitere Unterschiede (BOSSA 1929). Endlich ließen sich mit Hilfe der Anaphylaxieprobe substantielle Verschiedenheiten in der protoplasmatischen Zusammensetzung der beiden Erreger feststellen (POLETTINI 1925). Die Anaphylaxieprobe, von GUA zur Diagnose des Maltafiebers zuerst benutzt und in Form der Cutireaktion von BURNET modifiziert, soll, nach URBACH in hohen Verdünnungen bis 1 : 10 000 angewendet, spezifisch sein (POPPE).

Bei schwangeren Frauen kommen, wie die Untersuchungen von KAMADA ergeben haben, unspezifische Agglutinationen in einem Grade vor, daß bei ihnen die Agglutination wohl nicht mehr zur Diagnose einer BANG-Infektion in Frage kommt, mindestens mit größter Vorsicht anzuwenden ist. KAMADA untersuchte die Sera von 200 Hochschwangeren und Gebärenden auf Agglutinine gegen *Bacterium abortus* (BANG), *Bacillus typhi*, *Bacillus paratyphi B*, *Bacillus dysenteriae* (SHIGA und FLEXNER). 20 von diesen Blutproben zeigten Agglutination von *Bacterium abortus* (BANG) in Verdünnungen von 1 : 25 und darüber. Seren, welche mit *Bacterium abortus* (BANG) keine oder nur ganz schwache Agglutination zeigten, ließen in der Regel auch die anderen Bakterien unbeeinflusst. KAMADA konnte auffallende Übereinstimmung der verschiedenen Agglutinationen beobachten, welche berechnete Zweifel an der spezifischen Natur der Agglutination von Bakterienaufschwemmungen in den Seren von Schwangeren erweckte. Er schlug daher vor, für diese Reaktionen die Bezeichnung Agglutination überhaupt zu vermeiden, da es sich bei den Schwangerenserum nicht um eigentliche Antigenreaktionen, sondern nur um eine Art Labilitätsreaktion handle. Bei der Nachprüfung der Agglutinationen mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion stellte sich bezeichnenderweise heraus, daß die weit überwiegende Anzahl der BANG-positiven Seren auf Komplementbindung negativ reagierten. Nur 3 Seren reagierten positiv bis 1 : 100, 3 zeigten Komplementbindung 1 : 20 oder 1 : 10. Im ganzen fand die Komplementbindung also nur durch $\frac{1}{4}$ der Schwangerenserum statt, welche *Bacterium abortus* (BANG) agglutinierten. KAMADA nahm daher an, daß die restlichen Seren, die zwar Agglutination, aber keine Komplementbindung zeigten, nicht von BANG-infizierten Frauen stammten, sondern daß in diesen Fällen eine Agglutination durch unspezifische physikalisch-chemische Prozesse vorgetäuscht wurde. Danach ist

positive Agglutination bei Schwangeren nicht beweisend für BANG-Infektion. Sie sollte stets mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion nachgeprüft werden.

Im übrigen bestehen in Deutschland und Dänemark kaum ernstliche Zweifel an der Spezifität der Agglutination (KRISTENSEN). Sie wird für ebenso wertvoll gehalten wie die GRUBER-WIDAL-Reaktion auf Typhus (WEIGMANN 1931).

Die Abortusklärungsreaktion, welche der MEINICKE-Klärungsreaktion nachgebildet ist, hat sich nach den Erfahrungen von MENCK und WITTE bewährt. Von 2793 Seren, welche gleichzeitig mit dieser Methode und mit der Agglutination, meist auch mit der Komplementbindung untersucht wurden, zeigten 346 einen mit der Agglutination übereinstimmenden Befund. In manchen Fällen schien sogar eine Überlegenheit gegenüber der Agglutination zu bestehen. WITTE hält sie auch der Komplementbindung gegenüber für gleichwertig. Die Vorteile, welche die Klärungsreaktion vor der Komplementbindung hat, bestehen in der Unabhängigkeit von Versuchstieren, in der einfachen Technik und — bei einiger Erfahrung — in der schnellen Ermittlung der Resultate.

Die *Züchtung* der Erreger kann aus dem Blut und den Ausscheidungen gelingen. Sie ist von den verschiedensten Bedingungen abhängig (POPPE). Aus dem Blut sind Maltakokken verhältnismäßig leicht zu züchten. Im Gegensatz hierzu gelang WEIGMANN die Züchtung von *Bacterium abortus* (BANG) aus dem Blut nur in wenigen Fällen (5mal unter 72 Versuchen), am besten noch in 10%iger CO₂-Atmosphäre. Im Stuhl konnten AMOSS und POSTON Maltakokken und *Bacterium abortus* (BANG) nachweisen und auch züchten. Aus dem Urin, wo Maltakokken nach KENNEDY bei 75% der Fieberkranken auftreten, während BANG-Bakterien sehr selten sind, gelang MCARTHUR und WIGMORE die Züchtung, auch CARPENTER und MERRIAM; sie gelang ferner aus Milch und Colostrum, aus der Funktionsflüssigkeit von Gelenken (BAKER, LÖFFLER u. a.), aus der menschlichen Placenta, dem Darm menschlicher Früchte (KRISTENSEN) und aus Abscessen (GRILICHES, KRISTENSEN).

Der Tierversuch führt wohl eher als Züchtungsversuche zum Nachweis der Erreger. Besonders POPPE hat die Impfung von Meerschweinchen mit Blut oder Harn von Fieberkranken als diagnostisches Hilfsmittel empfohlen.

Schließlich kommen noch die *Allergiereaktionen* in Frage. GUA wandte sie zuerst bei der Diagnose des Maltafiebers an, und BURNET verwendete als erster bei der BANG-Infektion unverdünnte Bouillonkulturfiltrate zur Injektion. Inzwischen wurde von mehreren Seiten bestätigt, daß nach Intracutaninjektion von Extrakten aus abgetöteten BANG-Bakterien bei infizierten Personen lokale und allgemeine Erscheinungen in Form von Quaddelbildung mit hellrotem Hof und Temperaturanstieg auftreten, während Nichtinfizierte nur vorübergehende Lokalerscheinungen, aber keine Allgemeinreaktion eingehen (GIORDANO, HABS, VAN DER HOEDEN, URBACH, POPPE). BURNET hielt die Reaktion für diagnostisch wertvoller als die Agglutination. Das mag für das Maltafieber zutreffen, ist für die BANG-Infektion jedoch zweifelhaft. So fanden HUDDLESON und JOHNSON Personen, die nicht auf die intradermale Probe reagierten, obwohl das Serum einen Titer bis 1 : 500 aufwies.

Die *Behandlung* der BANG-Infektion ist chemotherapeutisch und spezifisch. Von chemotherapeutischen Mitteln sind besonders Neosalvarsan (SCHITTENHELM), Argochrom (URBACH, ASSMUS), Mercurochrom (SIMPSON und FRAIZER), Fulmargin (DEUBEL) und Collargol (ZIEMANN) empfohlen worden, ferner Natr.

salicyl. in Mengen von 2—4 g täglich, mit besonders günstigem Einfluß auf die Entfieberung auch Pyramidon (SCHITTENHELM), ferner Tierkohle (WILTSCHKE), mit Vorsicht auch Solganal und Trypaflavin, letzteres nicht in zu großen Mengen (LÖFFLER). Neosalvarsan und Salicyl in hohen Dosen hatten guten Erfolg in dem Falle von Meningitis, den SEVERIN beschrieb.

Die Erfolge der spezifischen Therapie beschränken sich bis jetzt auf die Anwendung von Vaccine, die von mehreren Seiten empfohlen wurde (EYRE, KREUTER, SIMPSON und FRAIZER, WENDT). HABS benutzte eine selbst hergestellte Vaccine. In letzter Zeit hat SCHITTENHELM die von den I. G. Farben aus Melitensisstämmen hergestellten Impfstoffe mit bestem Erfolg angewendet, teils allein, teils in Verbindung mit der medikamentösen Therapie. Dabei sah er allerdings ebenso wie früher POPPE manchmal stürmische allergische Reaktionen, die aber ein günstiges Zeichen für die Umstimmung und die Heilung sein können. Die Reaktionen sollen bei Benutzung von durch Chloroform abgetöteten Bakterien geringer sein (EYRE). Ihre Wirkung steht aber hinter derjenigen lebender oder abgeschwächter Bakterien zurück (VERNONI). In Italien wird die Vaccine jetzt in 3 verschiedenen Formen angewandt (CARONIA): 1. Vaccine mit durch Hitze oder chemisch abgetöteten Bacillen, 2. Vaccine mit abgeschwächten lebenden Bacillen und 3. solche aus Bacillenabbauprodukten. Die beiden ersteren Typen dienen vor allem der prophylaktischen aktiven Immunisierung. Therapeutisch wurden die besten Resultate mit dem 3. Typus erzielt. CARONIA empfiehlt als beste die lysierte Vaccine. Zu ihrer Herstellung wird einer Glycerin-Bouillonkultur von mehreren Melitensis- und Abortusstämmen während einer Woche mehrmals Rekonvaleszententotalblut zu 2—3% zugefügt, immer bei 37°. Nachher wird der flüssige Teil der Kultur abgegossen und unter 0,5% Phenolzusatz als Vaccine gebraucht. Die Bakterien werden bei dieser Methode lysiert und das Lyseprodukt intramuskulär oder intravenös angewendet. Mit Ausnahme von ganz veralteten Fällen soll prompte Entfieberung mit Rückgang der Milz- und Leberschwellung eingetreten sein.

Die Erfolge der Serumtherapie erscheinen gering. Rekonvaleszentenserum zeigte sich bei Versuchen von MADSEN wenig wirksam, auch SCHITTENHELM sah keine Erfolge bei der Behandlung mit spezifischem Serum.

Von den wichtigsten *Desinfektionsmitteln* soll 5%ige Kresolseifenlösung *Bacterium abortus* (BANG) nach 30 Minuten abtöten, 3%ige Carbonsäure nach 100 Minuten, 2,5%iges Formalin nach 50 Minuten, Kalkmilch 1:20 nach 3 $\frac{1}{2}$ Minuten und Chlorkalkmilch 1:20 nach 80 Minuten (ZWICK und WEDEMANN).

3. Pathologische Anatomie der BANG-Infektion.

Bacterium abortus (BANG) ist pathogen für alle daraufhin geprüften Säugetiere. Für das *Experiment* eignet sich vor allem das Meerschweinchen. Weniger als 100 Bacillen sollen bereits zur Auslösung der Krankheit genügen. Es gibt auch widerstandsfähigere Tiere; aber auch diese unterliegen einer Infektion mit etwa 10000 Keimen. Je geringer die Dosis, um so chronischer scheint der Verlauf zu sein. Nach mittleren und hohen Dosen sinkt die Agglutinationskurve um die 10. Woche herum ab. Bei kleinen Dosen wird dieser Effekt, der den Heilungsvorgang einleitet, erst viel später erreicht. Durch Tierpassage kann

die Virulenz der Bacillen modifiziert werden. Die natürliche Übertragung von Tier zu Tier scheint nur äußerst selten zustande zu kommen (HAGAN 1922).

Durch Vorbehandlung mit Bacillen, die in der Hitze abgetötet waren, ist es HAGAN nicht gelungen, Meerschweinchen gegen die Erkrankung zu immunisieren. Wohl scheint eine solche Behandlung geeignet zu sein, den Verlauf der Krankheit günstig zu beeinflussen. Das Körpergewicht hält sich länger konstant. Die Milzkrankung und die Nierenschädigung werden verzögert oder selbst teilweise verhindert. In der Milch sollen sich bei den vorbehandelten Tieren die Bacillen langsamer vermehren als sonst.

Nach der Infektion von Meerschweinchen durch Injektion in die Hoden, intraperitoneal oder subcutan, sieht man Knötchen entstehen, die aus Leukozyten und großen hellen Zellen mit verschieden geformten Kernen bestehen, feine Fetttropfchen und gelegentlich die phagozytierten Erreger sowie Schwund der samenbildenden Elemente. Die Knötchenbildung erreicht etwa 6—8 Wochen nach der Injektion ihren Höhepunkt und geht dann zurück, ohne daß es zur Nekrose kommt. Ferner kommt es zu einer deutlichen Vergrößerung der Milz und der Lymphdrüsen, ebenfalls mit Bildung der beschriebenen Knötchen. Die Züchtung der eingespritzten Bacillen gelang aus den Hoden und der Milz (JAFFÉ 1922). Auch in den Versuchen von MEYER, SHAW und FLEISCHMANN erschien die Milz fast immer vergrößert. Erst bei chronischen Formen nahm sie mehr einen fibrös-atrophischen Charakter an.

Infektionsversuche an Meerschweinchen mit dem Rahm der Milch von 378 Kühen, welche CARPENTER anstellte, erwiesen bei 23 Tieren, d. h. 6,08% das Vorhandensein von *Bacterium abortus* (BANG). Auch nach 10tägigem Verweilen in Rahm waren einzelne Stämme noch pathogen für Meerschweinchen. In Butter, die bei 8° C aufgehoben wurde, hielten sie sich bis zu 81 Tagen lebensfähig und für Meerschweinchen pathogen, in einer Einzelbeobachtung sogar bis zu 142 Tagen.

Besonders wichtig sind die Versuche, bei Meerschweinchen Infektionen durch die Haut herbeizuführen. Nach Einreibung der Haut mit frischen Kulturen (WEIGMANN) magerten die Tiere ab und starben. In den inneren Organen wurde *Bacterium abortus* gefunden. VÖLLE konnte zeigen, daß die Tiere immun blieben, wenn die Haut vorher mit abgetöteten Kulturen eingerieben war. STOLZ und STOLZOVÁ-SUTURISOVÁ haben neuerdings gewisse Vorbedingungen für das Zustandekommen der Infektion durch die Haut bei Meerschweinchen angegeben. Sie fanden, daß die Infektion haftet, wenn die Haut mechanisch durch Rasieren, Scarifizieren oder Epilieren, chemisch durch Entfettung mit Seife oder durch Ischämie infolge Verbanddruckes vorbehandelt war. Durch Auflegen eines infizierten Tampons auf die unvorbehandelte Haut kamen Infektionen hingegen nicht zustande. Auch zeigte sich hierbei niemals ein makroskopischer Inokulationseffekt. Ähnliche Ergebnisse hatten Untersuchungen von MAKKAJEVSKI, KARKADINOVSKAJA und MICHEEV, die an Meerschweinchen und Kaninchen angestellt wurden. Die Haut der Tiere wurde mit Hilfe eines Depilatoriums enthaart. Dann wurde eine Emulsion der Bacillenkultur mit einer Pipette aufgeträufelt und mit dem Boden eines Reagensglases verrieben. Das zur Agglutination notwendige Blut wurde zum Teil durch Herzstich, zum Teil aus der Ohrarterie entnommen. Von 20 mit verschiedenen Stämmen von *Bacterium abortus* infizierten Meerschweinchen reagierten

5 positiv und 14 negativ, 1 Tier starb zufällig. Von 10 mit *Bacterium abortus* behandelten Kaninchen reagierten 2 positiv, 8 negativ. Hiernach könnte es scheinen, als sei die Infektion der Tiere durch die unverletzte Haut möglich, doch darf man nicht außer acht lassen, daß die Entfernung der Haare auch Zerstörungen in der Haut zur Folge hat. Die konjunktivale Infektion war im übrigen bei Meerschweinchen in 60%, bei Kaninchen sogar in 90% von Erfolg. Ähnlich wie CALMETTE bei Tuberkelbacillen gefunden hat, lassen sich auch Stämme von *Bacterium abortus* (BANG) durch Kulturpassagen in Gallebouillon weitgehend in ihrer Virulenz abschwächen. In den Organen der damit infizierten Tiere fiel ein rascheres Verschwinden der Bakterien auf im Verhältnis zu den mit Normalkulturen behandelten. Vielleicht ist es möglich, auf diese Weise zu einer aktiven Immunisierung gegen *Bacterium abortus* zu gelangen (BURNET 1928). Bei Kaninchen konnte diese Virulenzabschwächung allerdings nicht beobachtet werden. Hier hatten im Gegenteil mehrmalige intrakranielle Passagen beträchtliche Virulenzsteigerung zur Folge (CANTANI 1930). In diesem Zusammenhang sind noch die Versuche von SEGRE zu erwähnen, der die Neigung der Maltakokken, osteomyelitische Veränderungen hervorzurufen, nachprüfte. Er impfte Meerschweinchen und Kaninchen Reinkulturen von *Brucella melitensis* ins Knochenmark und beobachtete bei einem Teil der Tiere entzündliche Prozesse an der Stelle der Einimpfung sowie bei 2 Kaninchen einen Osteomyelitisherd, in welchem einmal *Brucella melitensis* in Reinkultur, einmal mit Streptokokken vermischt, nachgewiesen werden konnte. Obgleich die Versuche an Zahl nur gering und ihre Ergebnisse nicht ganz eindeutig sind, scheinen sie doch die klinische Erfahrung zu bestätigen, daß mindestens *Brucella melitensis* eine Neigung zur osteoperiostitischen Lokalisation besitzen kann, sowie imstande ist, in den entsprechenden Herden unter Entwicklung pyogener Eigenschaften Nekrosen hervorzurufen. Die Ergebnisse der Untersuchungen von SEGRE sind daher beachtlich, weil sich aus ihnen Parallelen zum Verhalten von *Bacterium abortus* herleiten lassen.

Graue und weiße Mäuse lassen sich per os und subcutan mit *Bacterium abortus* infizieren. Bei Ratten sind große Infektionsdosen nötig, damit die Tiere erkranken; nach 30—50 Tagen sollen die Erreger in den Organen nicht mehr nachweisbar sein (BURNET 1924, HAGAN 1922).

Bei Pferden kann nach Infektion mit *Bacterium abortus* Abort eintreten, doch tragen andere Stuten trotz klinischer Erscheinungen aus. So wurden 18 Stuten mit *Bacterium abortus* infiziert, und zwar 4 Stuten intravenös, 2 intrauterin und 12 per os. Von diesen Tieren verfohlten 2 intravenös und 3 per os infizierte. Von 4 normal austragenden Stuten starben die Fohlen. Ebenso starb eine Stute nach der Infektion. In den restlichen 8 Fällen fohlten die Stuten normal ab und brachten lebensfähige Fohlen zur Welt. In den abortierten Früchten, den gestorbenen Fohlen und in der gestorbenen Stute konnte *Bacterium abortus* nachgewiesen werden. Die Inkubationszeit schwankte bei intravenöser Infektion im Bereich von 14 Tagen, bei der Infektion per os betrug sie 1—7 Wochen. Bei allen 3 Infektionsmethoden traten zwischen dem 7. und 10. Tage Agglutinine im Blut auf. Sie entwickelten sich am kräftigsten nach der intravenösen Infektion. Die Höhe der Agglutininbildung lag zwischen dem 8. und 16. Tage nach dem Abort; die Agglutinine sanken innerhalb 45 bis 120 Tagen bis zum völligen Verschwinden wieder ab. Nach der intravenösen

Infektion sowie nach der Einverleibung per os traten Temperatursteigerungen auf (GURWITSCH 1929).

Experimentelle Infektion von Kühen mit *Bacterium abortus* führt nicht immer zum Abort, auch wenn sich die Bakterien in den Eihäuten ansiedeln. Solche Kühe scheiden aber trotz der normalen Geburt den Krankheitserreger mit dem Fruchtwasser aus und können ihn später in der Milch aufweisen. Jedenfalls kann die Impfung tragender Kühe mit lebenden Kulturen von *Bacterium abortus* (BANG) zum Verkalben Veranlassung geben (LERCHE 1929). Von serologisch positiven Kühen, die verkalbt hatten, schieden 49% *Bacterium abortus* (BANG) mit der Milch aus; von serologisch positiven, jedoch normal kalbenden Kühen waren 52,9% Bakterienausscheider. Auch serologisch negativ reagierende Kühe, die verkalbt haben, können *Bacterium abortus* ausscheiden. Die Agglutination kann trotz der vorhandenen Infektion bis zu 4 Wochen nach dem Abkalben, die Komplementbindung bis zu 2 Wochen vor dem Abkalben negativ sein. In einer Versuchsreihe an 41 Kälbern wurde nachgewiesen, daß mitunter im Blutserum von Kälbern, die mit infizierter Milch gefüttert waren, für *Bacterium abortus* spezifische Antikörper auftreten können, daß sie aber in der Regel nur in geringer Menge vorhanden sind und daß sie schnell verschwinden, wenn mit der Fütterung von infizierter Milch aufgehört wird. Auch im Blutserum von Kälbern, die von infizierten Kühen stammen, sind des öfteren spezifische Antikörper bei der Geburt vorhanden und können noch für kurze Zeit weiter nachweisbar sein.

Beim Bullen können durch Infektion mit *Bacterium abortus* Hodenerkrankungen auftreten, die sich durch starke Schwellung, harte Konsistenz der Geschwulst und auffallende Schmerzlosigkeit kennzeichnen. Pathologisch-anatomisch war in einem Falle das gesamte Hodenparenchym nekrotisch und durch eine dicke Bindegewebsschicht abgekapselt. Die Epithelien der Samenkanälchen waren bis auf geringe Reste geschwunden. Das Serum agglutinierte *Bacterium abortus* bis 1:1600. Die Komplementbindung war positiv. In dem veränderten Hodenparenchym wurden sowohl mikroskopisch als auch kulturell *Abortusbacillen* nachgewiesen (WITTE 1930).

Für Affen ist die Pathogenität von *Bacterium abortus* sichergestellt. Die Tiere bekamen eine Erkrankung, welche derjenigen des Menschen ähnelte (HUDDLESON, FOREST und HALLMAN 1929). Auch die Passage durch das Rind änderte nichts an der Virulenz der Erreger für den Affen (VERCELLANA 1929). Die Affen scheinen recht verschieden empfänglich zu sein und mindestens 10% eine natürliche Immunität gegen Fütterungsinfektion zu besitzen (MEYER 1929). Die Bildung von Antikörpern durch Einverleibung hitzegetöteter BANG-Bacillen gelang MEYER und EDDIE nicht.

Die Pathogenität von *Bacterium abortus* ist beim Menschen sowohl im Experiment als am Obduktionsmaterial untersucht worden. GABBI erzeugte im Jahre 1929 nach intravenöser Injektion lebender Stämme von *Bacterium abortus* (BANG), von denen einer aus Kopenhagen, der andere aus Süditalien stammte, bei 2 alten Leuten undulierendes Fieber. Dagegen gelang es bei einer Versuchsperson nicht, die Erkrankung künstlich durch den Genuß von mit BANG-Bacillen infizierter Milch auszulösen. Auch die cutane Infektion führte bei der gleichen Person nicht zum Ziele. Ähnlich fiel ein von VERCELLANA im Jahre 1929 angestellter Versuch aus.

Pathologisch-anatomische Befunde sind bei dem meist günstigen Ausgang der Infektion beim Menschen bisher nur selten bekannt geworden. Bei Meer-schweinchen sind nach Injektion von roher Kuhmilch tuberkelähnliche, aus Epitheloidzellen und LANGHANSschen Riesenzellen bestehende Gebilde in der Leber, in der Milz und anderen Organen beschrieben worden (SMITH, FABYAN). In der Milz fanden sich kleine Knötchen in der Pulpa und in den Follikeln, welche im Gegensatz zur Tuberkulose keine zentrale Nekrose zeigten (JAFFÉ). Verschiedentlich wurde Nebenhodentzündung beobachtet (KRISTENSEN). Beim Menschen hat LÖFFLER einen Fall beschrieben, in dem das untersuchte Material operativ gewonnen worden war, und zwar aus Milz und Leber. Die Milz war etwa auf das 5fache vergrößert, mit grauer, verdickter, zuckerguß-ähnlicher Kapsel. Mikroskopisch fanden sich in der weißen Pulpa Knötchen mit Epitheloidzellen ohne zentrale Nekrose, in der roten Pulpa ähnliche Gebilde, daneben exsudative Vorgänge mit fibrinösem Exsudat und Durchsetzung der Pulpamaschen mit Plasmazellen sowie eosinophilen Leukocyten, schließlich nekrotisierende Veränderungen mit deutlich narbigem Charakter. In der Leber fanden sich ähnliche Knötchen wie in der Milz. Danach handelte es sich in dem LÖFFLERSchen Falle um ein hepato-lienales Krankheitsbild mit vorwiegend entzündlichen, exsudativen, nekrotisierenden und vernarbenden Veränderungen in den betroffenen Organen. Dann hat CURSCHMANN über 3 Todesfälle im Verlaufe einer BANG-Infektion berichtet. Die Untersuchung dieser Fälle hat aber bisher unsere Vorstellung von der pathologischen Anatomie der BANG-Infektion nicht gefördert. In einem Falle war die Obduktion nicht möglich. Im zweiten war ein Herzleiden die Todesursache. Es fand sich eine eitrige Perikarditis, eine subakute Myokarditis mit Herzmuskelschwielen, daneben allgemeine Stauungsorgane sowie eine Thrombose des Plexus prostaticus mit zahlreichen Lungenembolien. In dem dritten Falle fand sich neben einer braunen Atrophie des Herzmuskels bei dem 62jährigen Manne eine geringe Milzschwellung. Mikroskopisch konnte W. FISCHER keine für BANG-Infektion verwertbaren Veränderungen feststellen (zit. nach WOHLWILL). CURSCHMANN wird aber voraussichtlich, wie aus einer persönlichen Mitteilung an mich hervor-geht, später noch einmal auf das konservierte Material zurückkommen. Von dänischer Seite sind schließlich noch 3 Fälle beschrieben (EBSKOV und HARPØTH, HEIBERG, GREGERSEN und LUND, Literatur bei WOHLWILL). In dem Falle HEIBERGS trat der Tod durch Platzen eines Aortenklappenaneurysmas ein. HEIBERG erörterte die Frage, ob die Herzklappenentzündung bei dem 36jährigen Landwirt, der an wellenförmigem Fieber mit Agglutination auf Bacterium abortus 1:800 gelitten hatte, auf die BANG-Infektion zurückzuführen sei. Mikroskopische Ergebnisse sind nicht mitgeteilt. In dem Falle von EBSKOV und HARPØTH handelte es sich bei einem 19jährigen Manne um ein sehr verwickeltes Krankheitsbild. Er hatte wohl Bacterium abortus in einer Verdünnung von 1:400 agglutiniert, aber kein eigentlich wellenförmiges Fieber gehabt, und an hämolytischem Ikterus gelitten. Die Obduktion ergab noch eine primäre chronische Nephritis (große weiße Niere) und eine Aortenklappenentzündung offenbar älteren Ursprungs. In der Milzpulpa fanden sich einige große Zellen mit großem runden Kern; sonst verlief die mikroskopische Untersuchung negativ. Ein brauchbares Ergebnis hatte nur die Untersuchung des Falles von GREGERSEN und LUND. Hierbei handelte es sich um eine 53jährige Frau, welche einen Monat

vor dem Tode ins Krankenhaus zu Aarhus mit Schnupfen, Husten, Schüttelfrost und Gliederschmerzen aufgenommen wurde. Sie hatte stets hohes Fieber und agglutinierte *Bacterium abortus* (BANG) 1:400. Die Obduktion ergab eine deutlich vergrößerte Milz, die 605 g wog, eine Fettleber ohne grobsichtige Herde und eine Schwellung der Nieren. Die mikroskopische Untersuchung ergab: Milz: Vergrößerung durch Blutreichtum der Pulpa, vielleicht auch Zunahme des Pulpagewebes. Lymphknötchen spärlich und klein. In ihrem Gebiet leichte Vermehrung der kollagenen Fasern. Eine feine Bindegewebswucherung erstreckt sich auch von den Milzbalken in die umgebende Pulpa. Einige organisierte Thromben in Bälkchenvenen. In der Wand einzelner Venen kleine Rundzelleinlagerungen. In der Pulpa Knötchen, bestehend aus Fibroblasten „von einfachem Typus“ und spärlichen Lymphocyten in faserigem Stroma. *Keine* Epitheloidzellen. Leber: Bei starken Leichenveränderungen kleine Rundzelleninfiltrate in den GLISSONSchen Dreiecken. Außerdem kleine Granulationsgewebsherde mit Lymph- und einzelnen Plasmazellen im ganzen Lebergewebe, vorzugsweise aber auch periportal. *Keine* epitheloiden Zellen. Niere: Starke Leichenveränderungen. Granulationsgewebsherde, ähnlich denen in der Leber, an der Markkrindengrenze, aber auch in den Markpyramiden. In den Herden Reste zugrunde gehender Nierenkanälchen. Im Pankreas kleine Lymphzellenanhäufungen im Zwischengewebe. Die übrigen Organe wurden nicht untersucht. Es handelte sich also um ausgesprochene Herdbildungen in Milz, Leber und Nieren, welche mikroskopisch nicht die noch zu erwähnenden großen hellen Zellen zeigten, sondern aus Fibroblasten und Lymphocyten zusammengesetzt waren.

Nun hat kürzlich WOHLWILL in der Sitzung des Ärztlichen Vereins zu Hamburg am 8. 3. 32 über einen Obduktionsfall berichtet, der als erster in Deutschland ins Auge fallende Ergebnisse gezeitigt hat. Es handelte sich um eine 67jährige Frau mit typischen klinischen Erscheinungen [wellenartiges Fieber bei relativem Wohlbefinden, Fieber um 38° herum, Leukopenie mit leichter relativer Lymphocytose, Agglutination auf *Bacterium abortus* (BANG) bis 1:3200], die am Ende der 4. Krankheitswoche an einer Lungenembolie starb. Die Lungenarterienembolie ging nach dem Ergebnis der Obduktion von einer Schenkelvenenthrombose aus. Das große Netz war in der Nabelgegend angewachsen, die Leberoberfläche mit beiden Zwerchfellkuppen, die Milz mit der linken Zwerchfellkuppe flächenhaft und strangförmig verwachsen. Die Milz war 19½: 11½: 4½ cm groß, die Kapsel an der Oberfläche den Verwachsungen entsprechend verdickt und rauh, sonst glatt und spiegelnd, die Pulpa blutreich, wenig weicher als normal, Lymphknötchen und Balken eben erkennbar. Die Leber 27: 23: 10 cm groß, Kapsel wie bei der Milz, Lebergewebe mäßig fest, graubraunrot mit ziemlich undeutlicher Läppchenzeichnung. Die bronchialen Lymphknoten vergrößert, bis walnußgroß, blut- und saftreich, weich, mit reichlich Kohlepigment. Retroperitoneale Lymphknoten bis haselnußgroß, mit grauweißer Schnittfläche, im übrigen wie die bronchialen. Sonst nur noch mäßige Kranzschlagadersklerose, Blutungen unter dem Epikard, leichtes Ödem der aryepiglottischen Falten, ausgedehnte Bronchitis¹.

¹ Nach dem Sitzungsbericht war die mikroskopische Untersuchung derart aufschlußreich, daß ich die Mitteilung hierüber auch an dieser Stelle für notwendig gehalten habe. Herr Prof. WOHLWILL (Allgemeines Krankenhaus Hamburg-St. Georg) hat mir in liebenswürdigster

Die mikroskopische Untersuchung ergab:

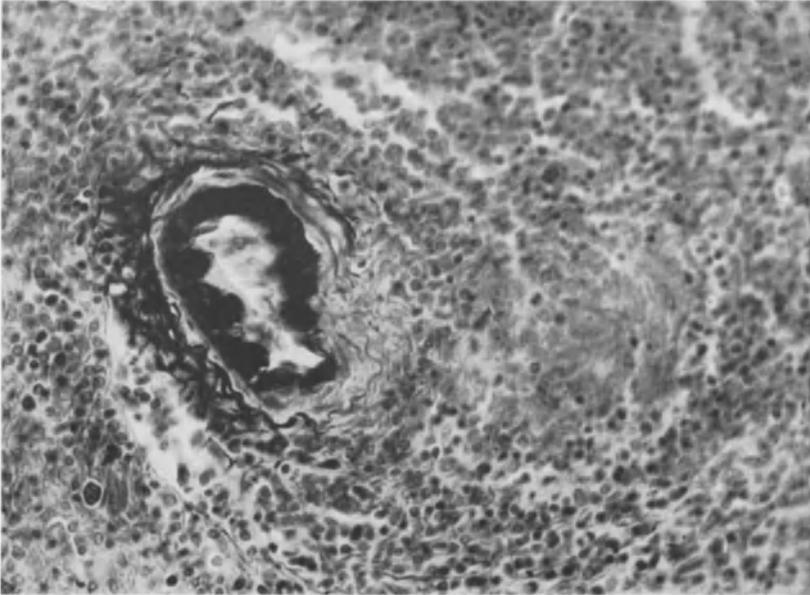


Abb. 16. Knötchen in einem Milzfollikel.



Abb. 17. Zentralarterie im Bereich eines Follikelknötchens der Milz. (Orcein-Methylenblau.)

Weise die Abbildungen der mikroskopischen Präparate zur Verfügung gestellt, der Verlag *Julius Springer* die Bildstöcke, Herr Prof. HEGLER die Krankengeschichte. Die ausführliche Veröffentlichung von WOHLWILL erscheint in *Virchows Arch.* **286**.

Abb. 16. Milz. Zahlreiche, etwas unter hirsekorngroße knötchenförmige Herde, überwiegend aus großen „epitheloiden“ Zellen mit hellem, mäßig stark eosinophilem, feinkörnigem oder jedenfalls nicht ganz homogenem Protoplasma und blassen, chromatinarmen, selten runden, meist eiförmigen, hakenförmig gebogenen oder hantel- bzw. wurstförmigen Kernen. Ziemlich regelmäßig einige eosinophil gekörnte Granulocyten, nur ganz ausnahmsweise neutrophile. Plasmazellen fehlen innerhalb der Pulpa. Hin und wieder — nur in einem kleinen Teil der Knötchen — Riesenzellen, die teils LANGHANSschen gleichen, teils die Kerne ziemlich ungleichmäßig über den Zelleib verstreut zeigen. In den „epitheloiden“ Zellen ausnahmslos in feinsten Tropfen über den ganzen Zelleib verteiltes Fett. Nur ausnahmsweise eine Capillare in den Knötchen sichtbar. In der Umgebung der Herde nirgends Bindegewebsvermehrung. Ganz einzelner Zerfall der Kerne in den großen hellen Zellen; nirgends zusammenhängender Gewebstod. Die Knötchen waren nur ganz ausnahmsweise in der Milzpulpa vorhanden, dagegen etwa in jedem 3.—4. MALPIGHischen Körperchen, und zwar im allgemeinen in den äußeren Bezirken, die Umgebung der Zentralarterie freilassend. Keine Fibrinausschwitzung oder sonstige diffuse Entzündung.

Abb. 17 zeigt eine Stelle, an welcher die Knötchen bis an die Wand einer Zentralarterie heranreichen. Die elastischen Elemente der *Elastica externa* sind auseinandergedrängt, aufgefasert oder völlig ausgelöscht.

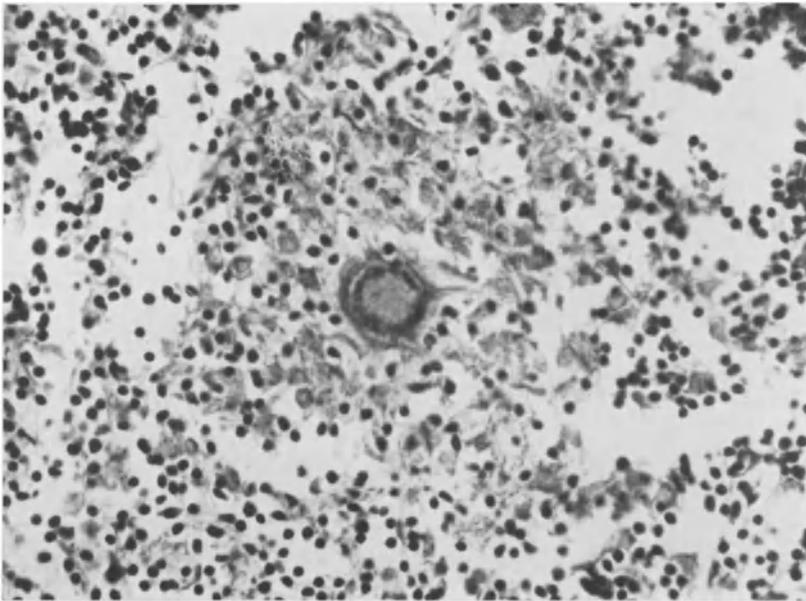


Abb. 18. Paraortaler Lymphknoten. Knötchen mit Riesenzelle.

Abb. 18 zeigt eines der sehr zahlreichen Knötchen aus einem paraortalen Lymphknoten, aus „epitheloiden“ Zellen bestehend, ganz vereinzelt Eosinophile, meist nur am Rande der Knötchen. Keine Plasmazellen. Außer der geschlossenen Knötchenbildung Schwellung teils einzeln stehender, teils in kleinen Gruppen locker über das lymphatische Gewebe verstreuter Reticulumzellen.

Abb. 19. Im Knochenmark überwiegend Fettmark, Inseln tätigen Markes. Kleine Knötchen wie in der Milz und den Lymphknoten, doch nicht von runder Form wie dort, sondern mit Ausläufern, die den Scheidewänden zwischen den Fetttropfen entsprechen.

Abb. 20—22. In der Leber umschriebene Leberzellnekrosen und -ausfälle. Meist in den Herden nur einige wenige normale Leberzellen. Im übrigen nur das leere — vielleicht etwas dicke — Bindegewebsgerüst mit den Capillaren stehen geblieben. In diesem nur ganz spärliche „epitheloide“ Zellen, die hier mehr abgerundet erscheinen.

Bei stärkerer Vergrößerung sind die langgeschwänzten KUPFFERSchen Sternzellen zu erkennen. Sie zeigen bei der Eisenfärbung einen gleichmäßig mattblau gefärbten Zelleib.

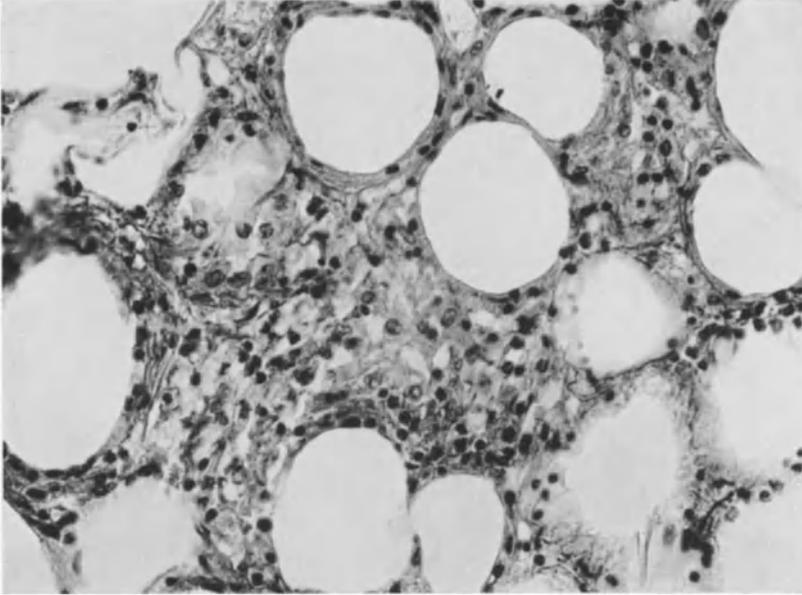


Abb. 19. Knötchen im Knochenmark.

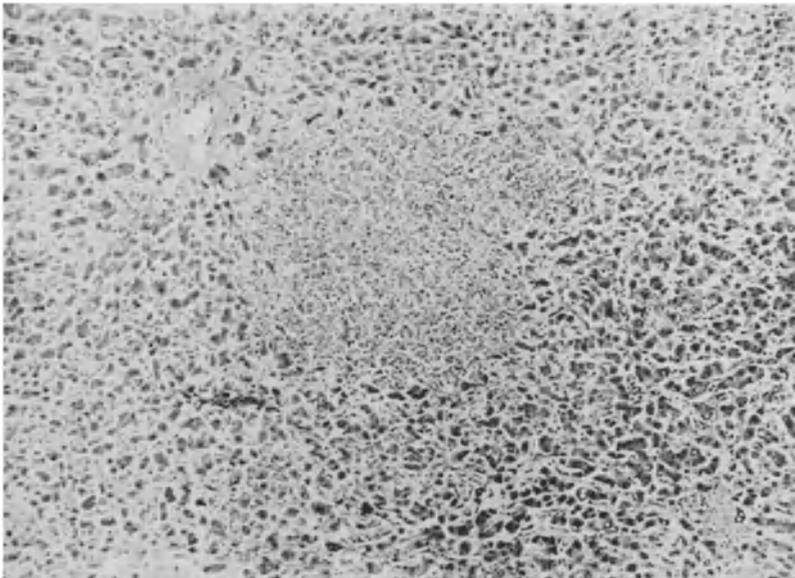


Abb. 20. Leber: Herdförmige Nekrose.

Die bisher beschriebenen Knötchen nur andeutungsweise in der Leber vorhanden. In einem dieser Knötchen eine Riesenzelle. In der Wand einer Lebervene eine langgestreckte Zellwucherung. Außer in allen Sternzellen auch in vielen Leberzellen reichlich Eisen.

In den übrigen Organen, im Herzen, in den Lungen, Nieren, in der Gallenblase, den Muskeln, dem Zentralnervensystem und den innersekretorischen Organen keine auf die BANG-Infektion zu beziehenden Veränderungen.

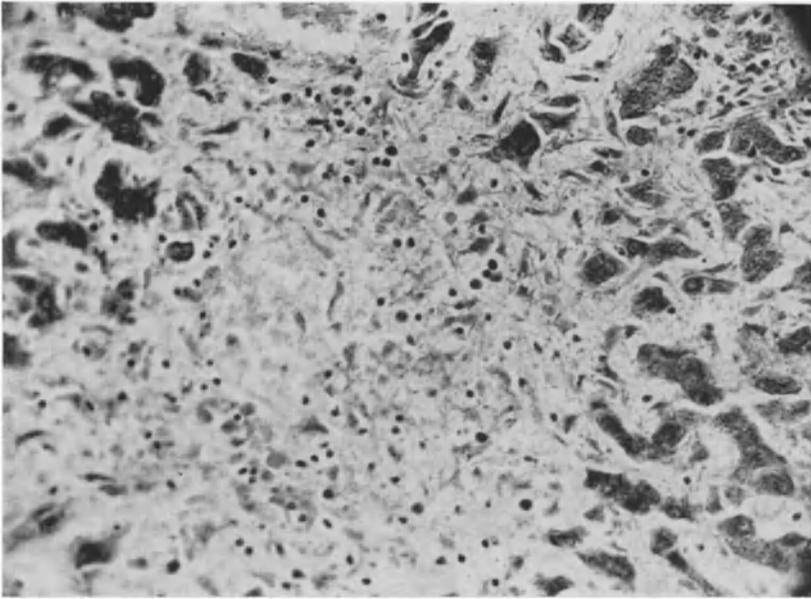


Abb. 21. Leber: Lebernekrose. Die länglichen Zellen sind erhaltene Sternzellen.

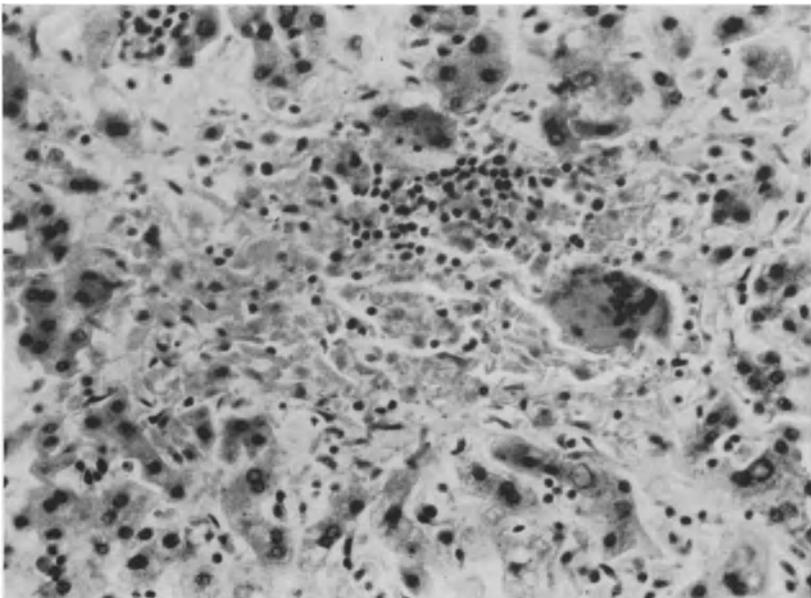


Abb. 22. Leber: Neben Nekrose ein kleines Knötchen mit Riesenzelle.

Die Befunde, welche WOHLWILL erhoben hat, sind aus doppelten Gründen von besonderem Wert. Einmal handelt es sich in diesem Falle nicht um einen

Tod aus einer außerhalb der BANG-Infektion liegenden Ursache. Der Tod muß vielmehr als die Folge der BANG-Infektion angesehen werden. Der Umweg über die aus einer Schenkelvenenthrombose zustande gekommene Lungenembolie unterbricht den Kausalzusammenhang deswegen nicht, weil die Thrombose der Bein- und Beckenvenen als Komplikation bei der BANG-Infektion nicht ungewöhnlich ist, wie aus den Beobachtungen von SCHITTENHELM, ATWOOD und HASSELTINE hervorgeht. Die Beobachtung von WOHLWILL hat aber auch ein deutlich umrissenes Krankheitsbild ergeben. Das Wesentliche darin ist eine Wucherung von Zellen, die dem reticuloendothelialen System angehören, und eine Umwandlung in große helle epitheloide Zellen, die zusammen mit wenigen Wanderzellen (eosinophilen Granulocyten und Plasmazellen) meist kleine gefäßlose Knötchen bilden. Diese Knötchen neigen nicht zur Verkäsung, wohl aber zu ausgedehnter Einlagerung von Fetten. Damit ist eine Unterscheidung von ähnlichen Knötchen, wie bei Tuberkulose und Typhus, wohl möglich. LÖFFLER hat aus dem von ihm beobachteten Fall den Schluß gezogen, daß die Erreger zuerst die Milz ergreifen und daß dann die Infektion sich auf dem Wege einer Endophlebitis durch die Pfortader auf die Leber übertragen habe. WOHLWILL hingegen rechnet die von ihm beschriebenen Knötchen den infektiösen Granulationsgeschwülsten zu und deutet seine mikroskopischen Befunde dahin, daß infolge einer allgemeinen Verbreitung der Erreger auf dem Blutwege eine Reaktion vornehmlich der Organe des reticulo-endothelialen Systems stattfindet. Diese Ansicht läßt sich auch mit der klinisch zu beobachtenden Milzschwellung in Einklang bringen. Sie weist jedenfalls für die nahe Zukunft den Weg zu weiteren Untersuchungen.

4. Epidemiologie¹.

Die BANG-Infektionen wurden zuerst durch Einzelbeobachtungen bekannt. Hierdurch wurde, besonders in den Jahren 1924—1928, soviel *Beobachtungsmaterial* zusammengetragen, daß die Infektionen heute als eine weit verbreitete fieberhafte Erkrankung betrachtet werden können. Sie kommen wohl in fast allen viehzucht-treibenden Ländern der Erde vor. Das Beobachtungsmaterial nimmt noch ständig zu, vor allem durch Mitteilungen aus den nordischen Ländern, aus Deutschland und seinen Nachbarstaaten, aus England und den Vereinigten Staaten von Nordamerika. Trotzdem zahlenmäßig eine fortwährende Zunahme festzustellen ist, läßt sich aber wohl heute schon sagen, daß es sich fast ausschließlich um sporadisch auftretende Erkrankungen handelt, denen das Charakteristische einer Epidemie bisher durchaus gefehlt hat. Das zahlenmäßige Anwachsen der Fälle liegt, abgesehen von der Aufklärung der Ärzte und des Publikums, vor allem an der systematischen Kontrolle der Blutseren durch die Untersuchungsämter.

In Dänemark wurden vom 1. 4. 27 bis zum 1. 12. 28 sämtliche zur WIDAL-Reaktion eingesandten Blutproben auf BANG-Agglutinine untersucht. Hierbei wurde unter 4623 Blutproben 148mal Typhus, 190mal Paratyphus und 500mal BANG-Infektion festgestellt, also in 11,8%. Der Erreger ist in Dänemark sicher über das ganze Land verbreitet (KRISTENSEN).

¹ Epidemiologische Fragen sind bereits in den 3 vorhergehenden Abschnitten weitgehend berücksichtigt.

In Deutschland gelang es ebenso, durch systematische Serumkontrollen eine Reihe, meist latenter Infektionen aufzudecken. So wurden in Kiel von Ende Januar 1928 bis zum 31. 7. 30 unter 3535 Blutproben 119 Fälle ermittelt (WEIGMANN), also in 3,4%. Auch diese Zahl, an sich bei weitem kleiner als in Dänemark, erscheint gering bei der Annahme, daß in Schleswig-Holstein etwa 25—30% der Rinder mit seuchenhaftem Abort behaftet sind. In Breslau (KATHE) wurden unter 700 Blutproben 7 Fälle, also nur 1% festgestellt, in München 9 Fälle unter 1172 Seren, d. h. 0,85%. In Greifswald wurden die Seren von 1000 Patienten der Medizinischen Klinik auf Agglutinine gegen *Bacterium abortus* (BANG) geprüft. Das Serum von 690 Patienten agglutinierte in mehr oder weniger starker Verdünnung, von 100 Patienten noch in einer Verdünnung von 1:100. Aber nur 5 Personen boten klinisch das Bild einer BANG-Infektion. Vergleichende Untersuchungen zeigten noch, daß die untersuchten Bevölkerungsschichten Vorpommerns mit BANG-Bacillen offenbar stärker durchseucht sind als mit Typhusbacillen.

Aus dem Auslande seien folgende Ergebnisse zusammengestellt:

Europa	Fälle	Prozent der untersuchten Seren	Autor
Rußland 1930	28	1,15	MAKKAJEWSKI u. KARKODINOWSKI
Weißrußland 1931 . .	26	7,3	MAKKAJEWSKI
Lettland 1930	18	1,6	DARSIN
Lettland 1931	18	1,8	DARSIN
Estland 1929	57	4,5	SCHLOSSMANN
Polen 1930	16	2,3	MEISEL
Schweden 1931	15	0,5	OLIN
Norwegen 1931	7	2,0	VOGELSANG
Irland 1931	1	—	BAXTER
Schweiz 1930	80	—	LÖFFLER
Tschechoslowakei 1930	16	2,3	SINGER
Ungarn	3	—	VAS
Frankreich 1931	56	—	CRUVEILHIER
Italien 1929	35	—	FAVILLI

Die Zahlen geben natürlich, da fast nirgends eine Meldepflicht für die BANG-Infektion beim Menschen besteht, nur einen ganz ungefähren Überblick. Noch dürftiger muß dieser für die außereuropäischen Länder ausfallen, von denen nur in den Vereinigten Staaten in einigen Bezirken systematisch auf die Erkrankungen geachtet worden ist. In den Vereinigten Staaten hat HASSELTINE für 1929 1305 Erkrankungen gesammelt, von denen 968 offiziell gemeldet waren, für 1930 1385 Erkrankungen. Aus Nebraska berichteten MARTIN und MYERS kürzlich, daß sie bei der Untersuchung von 1000 Wassermannseren in 4,8% BANG-Agglutinine festgestellt haben. Es handelte sich um eine Gegend, in der viele Fleischkonservenfabriken sind. Vereinzelt Fälle sind in letzter Zeit in Südamerika und Niederländisch-Indien beobachtet worden. Der letzte Bericht von HASSELTINE aus den Vereinigten Staaten bringt eine interessante Übersicht über die Verteilung der Fälle, auf welche ich noch zurückkomme.

In Deutschland sind dem Reichsgesundheitsamt für die Zeit vom 1. 10. 29 bis zum 30. 9. 30 im ganzen 626 Fälle von BANG-Infektion gemeldet. Sie betrafen 430 Männer und 187 Frauen; ein 6jähriges Kind starb anscheinend infolge der Infektion. Die Fälle verteilen sich, wenn man die Zahlen des Berichts zusammenrechnet, wie folgt:

Preußen		Fälle			Fälle
Provinz Ostpreußen		40	Provinz Sachsen		18
„ Pommern		18	„ Schleswig-Holstein		111
„ Brandenburg		53	„ Hannover		48
davon Groß-Berlin		18	„ Westfalen		6
Grenzmark Posen-Westpreußen		1	„ Hessen-Nassau		13
Provinz Niederschlesien		57	„ Rheinprovinz		91
davon Stadt Breslau		27	davon Stadt Düsseldorf		13
„ Oberschlesien		27	Stadt Oberhausen		12
davon Kreis Beuthen		15	Kreis Mülheim-Ruhr		21
		Fälle			Fälle
Bayern		36	Mecklenburg		19
davon München		9	Anhalt		4
Württemberg		3	Oldenburg (nachträglich)		9
Baden		3	Hamburg		28
Thüringen		3	Lübeck		8
Braunschweig		3	Bremen		4
Sachsen		22			
davon Dresden		13			

Für die Zeit vom 1. 10. 30 bis zum 30. 9. 31¹ wurden insgesamt 520 Erkrankungen gemeldet, von denen jedoch nur für 428 Fälle vollständige Unterlagen zu beschaffen waren. Sie betrafen zu fast $\frac{3}{4}$ Männer und zu etwas mehr als $\frac{1}{4}$ Frauen, bei beiden Geschlechtern überwiegend die mittleren Lebensjahre. Die 3 jüngsten Kinder waren 5 Jahre alt. 2 Kranke sind gestorben. Mitteilungen über Aborte bei Frauen fehlen. Gegenüber dem vorhergehenden Berichtsjahre ist also keine Zunahme der Erkrankungen festgestellt. Die Fälle verteilen sich wie folgt:

Preußen		Fälle			Fälle
Provinz Ostpreußen		38	Rheinprovinz		22
„ Pommern		23	davon Reg.-Bezirk Düsseldorf		14
„ Brandenburg		34	Sachsen		23
davon Groß-Berlin		15	Hamburg		17
„ Niederschlesien		53	Mecklenburg-Schwerin		16
davon Reg.-Bezirk Breslau		44	Bayern		15
„ Oberschlesien		43	Braunschweig		6
„ Sachsen		18	Lübeck		6
„ Schleswig-Holstein		58	Anhalt		3
„ Hannover		32	Hessen		2
„ Westfalen		10	Württemberg		1
„ Hessen-Nassau		7	Oldenburg		1

In Deutsch-Österreich sind vom 1. 1. bis zum 29. 8. 32 folgende Fälle von Morbus BANG gemeldet worden:

¹ Die neuen Zahlen für Deutschland hat mir der Herr Präsident des Reichsgesundheitsamts, diejenigen für Deutsch-Österreich der Herr Bundesminister für soziale Verwaltung freundlichst zur Verfügung gestellt.

Bundesland	1932 in den Monaten								Summa
	Januar	Februar	März	April	Mai	Juni	Juli	August	
Wien	—	—	—	—	—	—	—	1	1
Niederösterreich	1	1	1	1	3	2	1	1	11
Oberösterreich .	—	—	—	—	1	4 ¹	3	2	10 ¹
Salzburg	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Steiermark . . .	—	—	—	—	1	—	1	—	2
Kärnten	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tirol	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vorarlberg . . .	—	—	—	—	1	2	—	—	3
Österreich . . .	1	1	1	1	6	8 ¹	5	4	27 ¹

Hierzu bemerkt das österreichische Bundesministerium für soziale Verwaltung, daß diese Aufstellung keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebe, da in Österreich bisher eine obligatorische Anzeigepflicht für Morbus BANG nicht besteht und die angegebenen Daten lediglich aus den Berichten der Gesundheitsverwaltung und sonstigen gelegentlichen Berichten über einzelne Erkrankungen, soweit sie der Sanitätsbehörde zur Kenntnis gelangt sind, geschöpft werden mußten. Aus demselben Grunde liegen auch keine Angaben über die Erkrankungshäufigkeit an Morbus BANG beim Menschen in den vergangenen Jahren vor. Das steigende Interesse, welches die Zunahme dieser Erkrankung beim Menschen erheischt, hat die Gesundheitsverwaltung jedoch veranlaßt, die Frage ihrer obligatorischen Anzeigepflicht zu prüfen und deren Einführung für die nächste Zukunft in Erwägung zu ziehen.

Die *Verseuchung der Rinderbestände* scheint am weitesten in Dänemark vorgeschritten zu sein. Für Deutschland wurde früher ein Mittelwert von 20% angenommen (SCHUMANN), und auch im Jahre 1931 rechnet LERCHE mit einem Wert von mindestens 20%. In Schleswig-Holstein, das in Deutschland die relativ meisten Erkrankungen des Menschen aufweist, ist es in den letzten beiden Jahren wohl nicht zu einer Zunahme der Infektionen gekommen. So wurden in der Kieler Medizinischen Klinik (Prof. SCHITTENHELM) behandelt 1928 6 Kranke, 1929 11, 1930 13, 1931 aber nur 10. Ähnlich steht es hier wohl mit der Verseuchung der Rinderbestände. SCHITTENHELM² hat kürzlich die aus dem Tierseucheninstitut der Landwirtschaftskammer für die Provinz Schleswig-Holstein von Dr. KIESSIG angegebenen Zahlen veröffentlicht. Danach wurden ermittelt:

Im Rechnungsjahr	Bacterium (BANG) in Kalbsfeten	Serologisch in Blutproben
1927/28	116	280
1928/29	141	310
1929/30	143	211

Für die 3 letzten Jahre habe ich von Dr. HEINKE aus dem Tierseucheninstitut auf meine Bitte folgende Aufstellung erhalten, die sich auf die Kalenderjahre bezieht:

¹ 1 Todesfall. ² SCHITTENHELM: Klin. Wschr. 11, 905 (1932).

	Feten		Blutproben	
	ein- gesandt	davon bakterio- logisch +	ein- gesandt	davon sero- logisch +
1930	274	139	350	221
1931	250	97	597	312
1932 (1. Halbjahr)	92	32	298	124

Daraus scheint sich für die Jahre 1931 und 1932 zu ergeben, daß weder eine absolute noch eine relative Zunahme der Verseuchung stattgefunden hat.

Im Auslande ist die Verseuchung außer in Dänemark in den Ver-

einigten Staaten besonders erheblich. Dort wurden innerhalb von 5 Jahren bei der Untersuchung von 4012 Blutproben aus Schlachthäusern 1400 Fälle bekannt, also 37% (BOAK und CARPENTER). In Urbana fanden sich sogar 46,4% (GRAHAM und TORP). In Australien waren im Jahre 1929 etwa 24,5% aller Farmen verseucht (ALBISTON). Da von den infizierten Tieren bis zu 60% Bakterien ausscheiden sollen, ist die geringe Zahl der menschlichen Infektionen sehr auffallend. Diese haben wohl in den letzten Jahren an Häufigkeit zugenommen, wie auch durch vermehrten Genuß roher Milch infolge des Verlangens nach Vitaminen erklärt werden kann, doch ist die Anzahl der wirklich klinisch festgestellten Erkrankungen relativ gering. Die Ursachen können verschiedener Art sein.

Die wesentlichste Beschränkung für die Verbreitung der Krankheitserreger ist dadurch gegeben, daß praktisch bisher nur 2 *Infektionswege* bekannt geworden sind. Die Infektion durch die Haut ist, was das Auftreten klinischer Erscheinungen und eines, die Diagnose ausreichend sicherstellenden Agglutinationstiter im Blutserum angeht, offenbar die gefährlichere. Das ergibt sich schon aus der Tatsache, daß innerhalb der einzelnen Berufsklassen die meisten Infektionsträger bei solchen zu finden sind, die direkt mit den infizierten Tieren zu tun haben und, wie die Tierärzte, den Bakterien Gelegenheit geben, in ungeschützte Stellen auf der Hautoberfläche einzudringen. Die perorale bzw. enterale Infektion bedingt, wie wohl ausreichend sichergestellt ist, weder das Auftreten klinischer Erscheinungen noch dasjenige eines spezifischen Agglutinationstiter, wenn nicht andere Ursachen hinzukommen. Sonst könnte man das Mißverhältnis zwischen den bei der Milchkontrolle erhobenen positiven Befunden und der geringen Anzahl der Erkrankungen nicht erklären. So ergab die Untersuchung der Milchproben in Pommern z. B. bis über 25% positive Befunde. In Leipzig fanden sich BANG-Bacillen 7mal in 22 Proben (WINKLER), in Stuttgart 19mal in 150 Proben (HETZ), in Dresdener Marktmilch sogar in 32%. Im ganzen schätzte LERCHE, daß in Deutschland im Durchschnitt 25—50% der Konsummilch BANG-bakterienhaltig sind. In der Umgebung von Chicago waren nach EVANS 30% der Vorzugsmilchproben infiziert. Mögen die für Deutschland angegebenen Zahlen im Durchschnitt auch zu hoch sein, so geben sie doch einen Begriff von der ungeheuren Infektionsmöglichkeit, welcher die Bevölkerung ausgesetzt ist. Daß im Bericht des Reichsgesundheitsamtes für 1929/30 die Infektion in 211 Fällen auf den Genuß von Milch oder Milchprodukten zurückgeführt wird und nur in 53 Fällen auf den direkten Kontakt beim Umgang mit Tieren, mindert die Bedeutung der Kontaktinfektion keineswegs, da die Infektion durch Genuß von Milch und Milchprodukten ein Vielfaches der

angegebenen Zahl darstellen müßte, wenn sie annähernd die Gefährlichkeit der Kontaktinfektion erreichen sollte. Diese Überlegung ist neuerdings durch Einzeluntersuchungen wieder bestätigt worden. So fiel bei den Untersuchungen von LENTZE an 74 Personen auf 20 schlesischen Rittergütern auf, daß die Zahl der positiven Fälle unter den wenigen untersuchten Obermelkern höher war als bei den Untermelkern. Auch daraus ging hervor, daß, wenigstens auf dem Lande, der Kontakt mit infizierten Tieren wesentlich größere Bedeutung hat als die Infektion durch Milch. Dafür spricht endlich eine Beobachtung von LEDOUX und BAUFLE in der Franche-Comté, welche feststellten, daß die weitaus meisten der wirklich Kranken Beistand beim Abort von Rindern geleistet hatten. Auch müßte die enorme Lebensfähigkeit der BANG-Bacillen in der Milch und den Milchprodukten praktisch zu zahlreicheren Erkrankungen führen, wenn das Vorhandensein der Erreger ausschließliche Kausalität besäße. In künstlich mit BANG-Bakterien versetzter Milch oder in solchen Milchprodukten wurden von DRESCHER und HOPFENGÄRTNER die Erreger bis zum 91. Tage nachgewiesen, in Sauermilch und Yoghurt bis zum 8. Tage, in Kefir bis zum 19. Tage, in Roh- und Soyamilch bis zum 21. Tage, in Sauerrahmbutter bis zum 22. Tage, in Süßrahmbutter bis zum 30. Tage, in den verschiedenen Käsearten bis zum 91. Tage. Namentlich die letztere Beobachtung zeigt eindringlich die ganze Größe und Ausdehnung der Infektionsgefahr.

Trotzdem sind die BANG-Infektionen bisher wohl nirgends anders als *sporadisch* aufgetreten. Wo sie gehäuft aufgetreten sind, handelt es sich um solche Fälle, in denen rein zufällig entweder mehrere Familienangehörige oder nahe beisammen wohnende Personen aus derselben Quelle infiziert wurden. So beobachtete HERMANN in Wien zugleich 4 Fälle in einer Familie, und zwar erkrankten in diesem Falle nur die weiblichen Mitglieder, von denen sogar eines an einer Endokarditis starb. Hier scheint es sich außer der gleichen Infektionsquelle um die gleichzeitige Mitwirkung anderer Bedingungen gehandelt zu haben, die noch zu erörtern sind. Im übrigen sind Familieninfektionen selten. Nach HASSELTINE erkrankte unter 815 Fällen nur in 11 Familien mehr als ein Mitglied. Auch diese Beobachtung spricht dafür, daß die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch keine Rolle spielt. Der *Kontakt zwischen Infizierten und Gesunden* scheidet daher als epidemiologischer Faktor aus. Wo solch ein Kontakt eine Rolle zu spielen scheint, haben sich bisher noch immer näher liegende Erklärungen ergeben. So beobachteten FARBAR und MATHEWS gehäuftes Auftreten von undulierendem Fieber in einem Internat. Es stellte sich heraus, daß bei 7 unter 23 Kühen, die für die Milchversorgung in Frage kamen, Agglutinine gegen *Bacterium abortus* vorhanden waren. Die Erkrankungen hörten sogleich auf, nachdem nur noch pasteurisierte Milch verwendet wurde. Daß die *Wohndichte* praktisch keine Rolle spielt, erklärt sich aus der Kenntnis der Infektionswege und ergibt sich im übrigen aus Untersuchungen in abgegrenzten Bezirken, so in einer kleineren Industriestadt von 23000 Einwohnern im Süden der Vereinigten Staaten (ATWOOD und HASSELTINE). Nach den bisherigen Beobachtungen haben *Infektionsträger* keine Bedeutung für die Weiterverbreitung erlangt. Beachtlich aber ist die Beobachtung von LEAVELL und AMOSS (1931), welche *Bacterium abortus* (BANG) in der Gallenblase und im Stuhl eines Kranken nachweisen konnten. Da erst kürzlich BERNSAU eine Infektion nach Genuß von Brunnenwasser beschrieben hat,

könnten Infektionsträger, die Bakterien mit dem Stuhl ausscheiden, wenigstens auf dem Lande eine Rolle spielen, so daß man diesen Gesichtspunkt im Auge halten muß.

In Deutschland kommen, wenn man solche Schlüsse aus dem zahlenmäßig geringen Material ziehen darf, die meisten Erkrankungen *auf dem Lande* vor. Diese Beziehung ergibt sich vielleicht weniger aus der auf dem Lande größeren Möglichkeit einer Kontaktinfektion als aus der Tatsache, daß gerade in gewissen Gegenden Deutschlands, in denen die meisten menschlichen Erkrankungen vorgekommen sind, auch die Durchseuchung der Rinderbestände einen hohen Grad erreicht hat. Das gilt besonders für die Provinz Schleswig-Holstein. In den Vereinigten Staaten fand HASSELTINE, daß $\frac{2}{3}$ der Erkrankten in den Großstädten lebten. Auch in Schweden machte OLIN die Beobachtung, daß die *Stadtbevölkerung* öfter von der Infektion in manifester Form befallen wird als die Landbevölkerung. Er erklärte diese Erscheinung damit, daß die Frauen und Kinder der Landbevölkerung mehr ungekochte Milch genießen und dadurch leichter aktiv immunisiert werden.

Die Verteilung der Erkrankungen auf die *Berufe* ergibt in allen Berichten etwa das gleiche Bild. Unter den 626 Fällen in Deutschland, über die das Reichsgesundheitsamt bis 1930 berichtet hat, betrafen unter anderem:

Landwirtschaft (Landwirte, Landarbeiter, Viehhändler und Viehfütterer)	172
Milchwirtschaft (Melker, Milchkutscher und Milchhändler)	49
Fleischereigewerbe (Schlächter, Abdecker)	15
Handwerker und Gewerbetreibende	58
Ärzte (darunter 1 Maltafieber)	4
Tierärzte	14

Wenn man von der Häufung der Infektionen in der ländlichen Bevölkerung absieht, befällt sie relativ häufig die Tierärzte. Sie stellt für diese geradezu eine Berufskrankheit dar, deren Folgen mit Rücksicht auf die lange Dauer der Erwerbsunfähigkeit und die nicht seltene Gefahr von Hautschädigungen nicht zu unterschätzen sind. THOMSEN hat die Behauptung aufgestellt, daß 90% der auf dem Lande tätigen Tierärzte latent infiziert seien. Diese Zahl ist für Deutschland vielleicht zu hoch. Bei der Untersuchung der Blutproben von 107 Tierärzten aus Sachsen durch KNOTH in Dresden (98 praktische Tierärzte, 9 Schlachthoftierärzte) zeigten nur 18 eine positive Reaktion, also 16,8% mit *Bacterium abortus* (BANG). Hier von wiesen 3 Agglutination und Komplementbindung auf, 4 nur Agglutination und 11 nur Komplementbindung. Von den Tierärzten mit positivem Blutbefund hatten 8 klinische Erscheinungen oder erinnerten sich, früher krank gewesen zu sein. SADOWSKI fand 1931 bei der Untersuchung von 63 Blutproben nur in 4 Fällen eine deutliche Agglutination; in 13 Fällen war das Ergebnis zweifelhaft. In Frankreich stellte sich bei einer Umfrage, welche CRUVEILHIER, LECLAINCHE und RINJARD bei 400 Tierärzten im Jahre 1931 veranstalteten, nur ein verdächtiger Fall heraus. Allerdings sind 5 Tierärzte, die sich bei der Impfung nachweislich infiziert hatten, serologisch nicht untersucht worden. HASSELTINE fand in den Vereinigten Staaten unter 65 Tierärzten, die auf dem Lande tätig waren, bei 61 positive Agglutination. Sie wiesen teilweise einen Titer bis 1:640 auf, ohne daß bei einem von ihnen in der Vorgeschichte eine sichere Erkrankung festzustellen war. Die Infektionsgefahr ist jedenfalls erheblich, wie sich aus einer Beobachtung von

THOMSEN ergibt. Bei 18 von ihm untersuchten Tierärzten, die er 5 Monate nach Abschluß ihres Studiums sah, reagierten schon 15 positiv, während eine andere Gruppe, die vor Abschluß ihres Studiums untersucht wurde, keine Reaktionen zeigte.

Arbeiter in Fleischkonservenfabriken und ähnlichen Betrieben sind ebenso gefährdet. So fanden MARTIN und MYERS in Nebraska BANG-Agglutinine bei 15% der Arbeiter, die seit längerer Zeit als verdächtig auf BANG-Infektion galten, ferner bei 3% der Angestellten. JORDAN stellte in Iowa bei Arbeitern in Fleischkonservenfabriken in 13,6% BANG-Agglutinine fest, hingegen nur bei 5% der Tierärzte.

Von 16 Bakteriologen, die mit BANG-Bakterien arbeiteten, reagierten 10 positiv (HASSELTINE). Jedenfalls sind Laboratoriumsinfektionen gar nicht selten. In dem Falle von BACH infizierte sich ein auf einem Gute zu Besuch weilender Herr dadurch, daß er bei der Durchimpfung der Rinder gegen Verkälben eine Schachtel mit Impfstoffampullen, die lebenden Impfstoff enthielten, in der Hand hielt, dabei eine Zigarre rauchte und die Köpfe der mit einem Taschenmesser abgeschlagenen Ampullen in der Schachtel auffing. Einen ähnlichen Fall hat FRAAS beobachtet.

Männer erkranken häufiger als Frauen, in Deutschland z. B. 430 Männer und 187 Frauen unter 626 Erkrankungen. KRISTENSEN fand in Dänemark unter 500 Fällen 391 Männer und 109 Frauen, also ein Verhältnis von 39:11. In Kiel fand WEIGMANN 85:34, in Zürich GRILICHES 61:24. HASSELTINE gab das Verhältnis mit 3:1 an. Doch wurden in einigen Fällen, namentlich bei Frauen, die auf dem Lande tätig waren, Erkrankungen auch bei ihnen häufiger festgestellt, so bei 2 unter 5 Erkrankten von LÖFFLER. In einer von HERMANN in Wien beobachteten Familie erkrankten nur die weiblichen Mitglieder, Mutter und 3 Töchter, von denen 1 starb. Vielleicht ist die Bevorzugung der Männer nicht eine rein zufällige Tatsache, sondern dadurch zu erklären, daß zwischen körperlicher Arbeit und Ausbruch der manifesten Krankheitserscheinungen irgendeine Beziehung besteht. So hat man auch in Dänemark die häufigen Erkrankungen der Tierärzte gerade auf dem Lande damit erklärt, daß diese in ihrem Beruf ungewöhnlichen körperlichen Anstrengungen ausgesetzt sind. Damit würde auch die Beobachtung übereinstimmen, daß Frauen, die auf dem Lande schwer arbeiten müssen, manchmal ebenso häufig erkranken wie Männer. Latente Infektionen kommen bei Frauen gewiß nicht seltener vor als bei Männern. OLIN fand in Schweden spezifische Agglutinine bei der Untersuchung von 3003 Seren ungefähr doppelt so oft in den Seren von Frauen, obgleich auch unter seinem Material die manifesten Erkrankungen bei Männern weitaus zahlreicher waren.

Die Erkrankungen häufen sich im erwerbsfähigen Alter zwischen 20 und 40 Jahren, so bei 626 Fällen in Deutschland. HASSELTINE fand die meisten Erkrankungen zwischen dem 25. und 44. Lebensjahr. Aber auch alte Leute erkranken, so 3 Personen zwischen 70 und 75 Jahren unter 626 Fällen in Deutschland und eine 77jährige Frau, die KLING beobachtete.

Kinder erkranken anscheinend selten. KRISTENSEN fand 5 Kinder zwischen 5 und 9 Jahren, 26 Kinder zwischen 10 und 14 Jahren unter 500 Personen. Bei 100 Fällen von WEIGMANN fand sich früher kein Kind unter 10 Jahren. Vor kurzem hat WEIGMANN mir persönlich folgenden Fall mitgeteilt:

Bei der Untersuchung von Familienangehörigen eines Paratyphuskranken wurde festgestellt, daß das Serum von 2 Kindern im Alter von 9 und 3 Jahren *Bacterium abortus* (BANG) agglutinierte. Der Titer war bei beiden Kindern 1:500. Die Komplementbindung war bei dem 9jährigen Kinde negativ, bei dem 3jährigen positiv bis zur Verdünnung 1:10. Beide Kinder sind völlig gesund, und in der Anamnese finden sich keine Anhaltspunkte für eine früher durchgemachte BANG-Infektion. Es handelte sich um die Kinder eines Landarbeiters, der eine Kuh besitzt. Diese hat nicht verkalbt, doch ist bei der letzten Geburt eines gesunden Kalbes die Austreibung der Nachgeburt unvollkommen gewesen. Die Kinder trinken fast nur und in großen Mengen rohe Milch. WEIGMANN nimmt daher eine latente Infektion an.

Auch von anderer Seite sind in den letzten Jahren Einzelbeobachtungen von Erkrankungen bei Kindern mitgeteilt, so von FLEISCHMANN und RADDATZ, KOSCHATE, TOBLER. FLEISCHMANN sah einen 10jährigen Jungen, der nach dem Genuß von roher Milch erkrankte, und zwar unter typischen Erscheinungen mit positiver Agglutination. Daß im Kindesalter auch schwere atypische Erscheinungen vorkommen können, zeigen 2 Beobachtungen von HOTTINGER. Ein 5jähriger Junge erkrankte mit ruhrartigen Durchfällen, ein 10jähriges Mädchen hatte hohes Fieber von undulierendem Verlauf unter dem Bilde eines schweren infektiösen Ikterus. In der Statistik für das Deutsche Reich 1929/30 waren die 3 jüngsten Kinder mit positivem Blutbefund $1\frac{1}{2}$, 2 und 3 Jahre alt. Das jüngste Kind, dessen BANG-Infektion durch die Serumreaktion ausreichend gesichert ist, war 20 Monate alt (WILLIAMSON, BRUCE und GIBSON). Im allgemeinen handelt es sich bei den Kindern, welche erkrankt sind, um leichte Infektionen. Ohne weiteres ergeben sich Parallelen zum Typhus und Paratyphus, die gewöhnlich im Kindesalter auch leichter zu verlaufen pflegen. Eine eindeutige Erklärung für diese Tatsache läßt sich nicht geben. Sicher ist jedenfalls, daß Kinder im Säuglingsalter gar keine oder wenige Agglutinine bilden. Diese machen bei den Blutgruppen z. B. einen Reifungsprozeß durch, der sich mindestens bis zum 4. Lebensmonat hinzieht, aber erst innerhalb der ersten Lebensjahre zu einer Ausreifung der Agglutinine führt. Vor dem 4. Lebensmonat sind sie praktisch nicht nachweisbar. Es ist also möglich, daß die BANG-Infektion im Säuglingsalter öfter vorkommt, aber nicht nachgewiesen wird, weil sie der serologischen Untersuchung entgeht. Auch beim Typhus und Paratyphus tritt eine deutliche Agglutination über 1:200 gewöhnlich erst jenseits des ersten Lebensjahres auf. Der Nachweis der Agglutinine ist während des ersten Lebensjahres meist so unsicher, daß er als diagnostisches Hilfsmittel ausscheidet. Andererseits kann man daran denken, daß durch den fortgesetzten Genuß roher Milch, wie er trotz aller Aufklärung sicher noch sehr häufig stattfindet, eine fortgesetzte und gesteigerte Vaccination der Kinder stattfindet, namentlich in den Fällen, in denen die Kinder ständig aus derselben Quelle BANG-bakterienhaltige Milch bekommen. Alte Leute, die dem Milchgenuß entwöhnt sind, reagieren daher gewöhnlich lebhafter auf die Infektion. Schließlich ist noch zu beachten, daß Blutentnahmen bei Kindern zu diagnostischen Zwecken draußen nicht gern gemacht werden und so vielleicht manche Erkrankung der Feststellung entgehen könnte. Demgegenüber entnehme ich aber einer mündlichen Mitteilung von ROMINGER und WEIGMANN, daß bei fortlaufenden Kontrolluntersuchungen aus der Kieler Kinderklinik nie eine sichere Agglutination gefunden wurde.

Eine auffällige Beziehung zu den *Jahreszeiten* ergab sich insofern, als der zahlenmäßige Anstieg der Erkrankungen im Sommer bzw. im Spätsommer

zu liegen scheint. So beobachtete HASSELTINE im Jahre 1929 einen Anstieg der Erkrankungen im September, dann folgte ein plötzlicher Abfall. Im Jahre 1930 lagen die meisten Erkrankungsfälle im Juli. In beiden Jahren fand ein deutlicher Abfall der Erkrankungsfälle in den kalten Monaten statt. WOLTER versuchte das zeitlich verschiedene Auftreten der BANG-Infektionen und auch des Maltafiebers mit der Abhängigkeit von den *Klimaschwankungen*, das örtliche Auftreten mit der Abhängigkeit von den Feuchtigkeitsschwankungen im Boden zu erklären. Auf die Abhängigkeit der Erkrankungen von der *Rasse* lassen sich aus dem geringen Material keinerlei Schlüsse ziehen. Jedenfalls konnten MARTIN und MYERS in Nebraska bei der Untersuchung von 1000 Seren keinen Unterschied zwischen Weißen und Negeren feststellen.

5. Folgerungen.

Die Häufung der BANG-Infektionen bei einzelnen Berufskreisen ergibt enge Beziehungen zur *Sozialversicherung*. Die *Krankenversicherung* muß sich für die Vorbeugung und die energische Behandlung dieser langdauernden Erkrankung interessieren. Die *landwirtschaftlichen Berufsgenossenschaften* sind bereits in einigen Fällen vor die Entscheidung der Frage gestellt worden, ob die BANG-Infektion als ein entschädigungspflichtiger Unfall anzusehen ist. In Pommern hat die landwirtschaftliche Berufsgenossenschaft in einem Falle die Erkrankung als Unfallfolge angesehen (NAGORSEN). Einer mündlichen Mitteilung aus der Schleswig-Holsteinischen Landwirtschaftlichen Berufsgenossenschaft entnehme ich, daß auch hier in mehreren Fällen die eingetretene Erwerbsbeschränkung als Unfallfolge anerkannt worden ist, in einem Falle sogar die Pflegezulage gezahlt wird und in einem weiteren Falle der ursächliche Zusammenhang des Todes infolge einer BANG-Infektion als Unfallfolge anerkannt wurde. Die Berufsgenossenschaften werden dahingehende Anträge ernstlich prüfen müssen daraufhin, ob die gesetzlichen Vorbedingungen für die Anerkennung eines Betriebsunfalls vorliegen oder nicht. Die Anerkennung der Infektion als Unfallfolge verlangt, daß sie im Betriebe erfolgt ist, und zwar im Rahmen und infolge einer Beschäftigung, die mit der Betriebsarbeit in sachlicher Beziehung steht. Ein Unfall ist dann gegeben, wenn der Verletzte der Gefahr, welcher er erlegen ist, durch die Betriebsbeschäftigung ausgesetzt war. Es wird also zu prüfen sein, ob es sich um percutane oder enterale Infektionen handelt. Die letzteren scheiden aus, da es eine eigene Angelegenheit des Arbeiters ist, wenn er rohe Milch trinkt, und da im übrigen bei der enteralen Infektion der Zeitpunkt der Infektion außerhalb der Betriebstätigkeit liegen kann. Dann aber kann der Verletzte kaum den Nachweis führen, zu dem er gesetzlich verpflichtet ist, daß die Erkrankung mit der Betriebstätigkeit ursächlich zusammenhängt. Besonders strenge Anforderungen werden an den Nachweis zu stellen sein, daß ein zum Tode führendes Leiden ursächlich mit einem Unfall im Zusammenhange stand. In der *Invalidenversicherung* spielt zur Zeit die BANG-Infektion kaum eine Rolle, da sich nur in wenigen Fällen eine Erwerbsbeschränkung um über $\frac{2}{3}$ im Sinne der Reichsversicherungsordnung herausstellen wird. Anders liegt die Anerkennung der Berufsunfähigkeit im Sinne des *Angestelltenversicherungsgesetzes*. Hier wird nur verlangt, daß der Verletzte um über 50% in der Ausübung seines erlernten Berufes, also nicht auf

dem allgemeinen Arbeitsmarkt, beschränkt ist. In dem mir bekannt gewordenen Falle eines Tierzuchtinspektors ist die Berufsunfähigkeit anerkannt worden. Endlich tauchte einmal vor einem *Versorgungsgericht* die Frage auf, ob eine alte Kriegsdienstbeschädigung, ein nervöses Leiden, durch eine überstandene BANG-Infektion verschlimmert sei. Ich habe gutachtlich diese Frage verneint. Ihre Beantwortung könnte aber Schwierigkeiten bereiten in Fällen, in denen ein Milz-, Leber- oder Herzleiden als Dienstbeschädigung anerkannt ist, mit dessen Verschlimmerung durch eine BANG-Infektion wohl gerechnet werden kann.

Die *Bekämpfung* der BANG-Infektion beginnt zweckmäßig mit der Verhinderung der Weiterverbreitung durch kranke Tiere und der Impfung verseuchter Bestände. Der schwere wirtschaftliche Schaden, den die BANG-Infektion der Rinder verursacht und der im besonderen darin liegt, daß der infektiöse Abortus jahrelang in den Rinderbeständen herrschen kann, hat in allen Ländern zu staatlichen Abwehrmaßnahmen geführt. Die Verhütung beim Menschen hat sich in erster Linie auf die Pasteurisierung der Milch zu erstrecken. Wünschenswert ist auch der Ausbau der staatlichen Meldepflicht, wie sie Norwegen und Dänemark eingeführt haben und auch in Deutschland angebahnt ist (Runderlaß des preußischen Ministers für Volkswohlfahrt vom 23. 9. 29, Runderlaß des Ministers für Landwirtschaft usw. vom 23. 10. 29, Erlaß des bayerischen Staatsministers des Innern vom 27. 12. 29, Verordnung des sächsischen Ministers des Innern pp. vom 14. 3. 30).

6. Zusammenfassung.

Überblickt man das gesamte Material, so ergibt sich, daß die BANG-Infektionen in Deutschland und im Ausland in Gegenden, in denen das seuchenhafte Verwerfen der Rinder vorkommt, zunehmend häufig festgestellt werden. Die Pathogenität des Erregers, der bekannt ist, steht sowohl im Tierexperiment als auch für den Menschen fest. Die BANG-Infektion kann beim Menschen ein Krankheitsbild machen, welches meist typisch, seltener atypisch mit leichteren und schwereren Komplikationen in Erscheinung tritt. Pathologisch-anatomisch handelt es sich dabei vorwiegend um entzündliche, exsudative, nekrotisierende und vernarbende Vorgänge, teils in Milz und Leber, teils als Ausdruck einer Reaktion in den Organen des reticulo-endothelialen Systems. Die BANG-Infektionen treten sporadisch auf. Massenerkrankungen und Epidemien sind bisher nicht bekannt geworden. Die Infektionen sind in Deutschland erst in den letzten Jahren klinisch festgestellt; sie spielten in Schleswig-Holstein, dessen Rinderbestände weitgehend verseucht sind und das auch besonders viele menschliche Erkrankungen aufweist, vor dem Jahre 1925 keine Rolle. Noch läßt sich nicht übersehen, ob die Infektionen früher unerkannt geblieben sind, oder ob es sich um eine neue Krankheit handelt, hervorgerufen durch das früher nur rinderpathogene Bacterium abortus (BANG), das eine Virulenzsteigerung erfahren hat und zu einem fakultativen Parasiten für den Menschen geworden ist. Die Erkrankung bedarf aber sicher einer mitwirkenden auslösenden Ursache, welche innerhalb und außerhalb des Erregers gesucht werden kann. Überwiegen die außerhalb des Erregers liegenden Ursachen, so ist mangels einer wesentlichen Bedeutung des Erregers mit einer Zunahme der Erkrankungen nicht zu rechnen. Erfährt aber der Erreger durch gehäufte Tierpassagen oder

andere Einflüsse eine Virulenzsteigerung und eine erhöhte Pathogenität für den Menschen, so ist eine tatsächliche Zunahme der Erkrankungen nicht ausgeschlossen. Eine solche Zunahme ist aber nicht wünschenswert wegen der meist lange dauernden Beschränkung der Erwerbsfähigkeit und wegen der Möglichkeit, daß es zu ernststen Spätfolgen kommt. Diese letzteren sind durch neuere pathologisch-anatomische Befunde in den Vordergrund des Interesses getreten. Augenblicklich scheint es, als ob aus der annähernd konstanten Häufigkeit der Infektionen in den wenigen letzten Jahren ein Rückschluß auf ebensolche Konstanz in den nächsten Jahren gezogen werden dürfte. Die nächstliegende Aufgabe ist daher die Ermittlung der latenten Infektionen und die Erforschung ihrer Bedeutung, weil die Anzahl und die Art des Auftretens der manifesten BANG-Infektionen beim Menschen eine nur unsichere Grundlage für ihre epidemiologische Betrachtung sind.

Literatur.

- ABELEIN: Ist die Verimpfung lebender Kulturen des BANGschen Abortbacillus angezeigt? Dtsch. tierärztl. Wschr. **1929**, 694.
- ALBISTON: The occurrence of *Brucella abortus* (BANG) in market milk and its relations to disease in man. Med. J. Austral. **1929**, 863.
- ALESSANDRINI e ENRICO: Sopra un focolaio epidemico di febbre maltese. Policlinico, sez. prat. **33**, 1345 (1926).
- ALESSANDRO D': Über das Vorkommen des *Bacillus BANG* in Argentinien. Rev. Inst. bacter. Buenos Aires **5**, 703 (1930).
- ALPINE MC and MICKLE: *Bacterium abortus* infection in man. Amer. J. publ. Health **18** 609 (1928).
- and SLANETZ: Studies of the metabolism of the *abortus melitensis* group. J. inf. Dis. **42**, 66 (1928); **42**, 73 (1928); **43**, 232 (1928).
- AMOSS and POSTON: Undulant (Malta) fever. Isolation of the *Brucella* organism from the stools. J. amer. med. Assoc. **93**, 170 (1929); **95**, 482 (1930).
- ANDERSEN: Et Tilfaelde af Septichaemie, fremkaldt af BANGs *Bacillus abortus bovis*. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1927**, 1148).
- and THOMSEN: On the occurrence of *abortus bacilli* (BANG) in commercial milk from dairies in Copenhagen. Acta path. scand. (Københ.) **1930**, Suppl. H. 5, 55.
- ANDREI: Su di alcuni rapporti di affinità fra il micrococco melitense e il bacillo di BANG. Giron. Batter. **1** 130 (1926).
- Sul valore di alcuni metodi proposti per la differenziazione del „*Bacillus melitensis*“ dal „*Bacillus abortus*“. Pathologica (Genova) **19**, 425 (1927).
- ANTONI, DE: Ricerche di serologia clinica sui paramelitense. Boll. Ist. sieroter. milan. **7**, 571 (1928).
- Sulla sostanza aspecificamente agglutinabile nei batteri del gruppo *Brucella*. Boll. Ist. sieroter. milan. **8**, 651 (1929).
- ARDIN-DELTEIL: Sur la diminution de fréquence de la fièvre ondulante en Algérie et dans notre sphère d'observation. Arch. Inst. Pasteur Algérie **4**, 457 (1926).
- ASCIONE: Ricerche serologiche comparative sul bacillo di BANG e sul micrococco melitense. Boll. Soc. Biol. sper. **1**, 179 (1926).
- ASCOLI and SANFILIPPO: On the immunization of the goat against undulant fever. J. trop. Med. **30**, 19 (1927).
- — Vaccination of the goat against *Micrococcus melitensis* infection. J. trop. Med. **32**, 289 (1929).
- — Über Immunisierung gegen Mittelmeerfieber. Z. Immun.forsch. **60**, 422 (1929).
- ASSMUS: Über einen mit Argochrom behandelten Fall von Febris undulans. Klin. Wschr. **9**, 1131 (1930).
- ATWOOD and HASSELTINE: Undulant fever in ware county, Ga., Publ. Health Rep. **1930**, 1343.
- AUBLANT, DUBOIS et LISBONNE: Recrudescence de la fièvre ondulante dans le Midi de la France. Rev. d'Hyg. **46**, 1191 (1924).

- AUBLANT, DUBOIS et LISBONNE, LAFENÊTRE et LISBONNE: La fièvre ondulante en France. *Rev. d'Hyg.* **47**, 1090 (1925).
- BACH: Ein Beitrag zum Vorkommen der BANG-Infektion des Menschen in Norddeutschland. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **36**, 158 (1932).
- Bacteriological control: Bericht des Abortion Committee des National Research Council. *J. amer. vet. med. Assoc.* **74**, 925 (1929).
- BAKER: Undulant fever presenting Clinical syndrom of intermittent hydrarthritis. *Arch. internat. Méd. expér.* **1928**, 128.
- BAMFORTH: Two cases of undulant fever occuring in England. *Lancet* **1927**, 818.
- BANG: Die Ätiologie des seuchenhaften Verwerfens. *Z. Tiermed.* **1897**, 241.
- Fièvre ondulante et avortement épizootique. 1. Congr. internat. Microbiol. Paris: Masson & Cie. 1930.
- BARBYRY: Prophylaxe de la fièvre ondulante dans les Alpes-Maritimes. *Rev. d'Hyg.* **47**, 1134 (1925).
- BARNES: BANG disease. *Cornell Veterinarian* **20**, 249 (1930).
- BARRIER, CARNOT, MARCHOUX, VALLÉE et NETTER: Sur la fièvre ondulante d'origine bovine. *Bull. Acad. Méd. Paris* **3**, 105, 255 (1931).
- BASTAI: Über die Frage der BANG-Infektion beim Menschen. *Münch. med. Wschr.* **74**, 2141 (1927).
- Sulla questione della natura della infezione melitense. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **7**, 305 (1928).
- e ROTTA: Sulla setticemia di Bruce e di BANG. *Policlinico, sez. med.*, **35**, 393 (1928).
- BAUER: Morbus BANG im Kindesalter. *Kinderärztl. Praxis* **2**, 150 (1931).
- BAXTER: A case of abortus fever in Northern Ireland. *Brit. med. J.* **1930**, Nr 3618, 861.
- BAZZICALUPO: Sulla setticemia di BRUCE e di BANG. *Gazz. internaz. med.-chir.* **7**, 309 (1929).
- BÉGUET: Les caractères différentiels des souches dans le genre *Brucella* et les essais de classification. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 1187 (1926).
- Sur le mécanisme de l'agglutination (à propos du *Brucella melitensis*). *C. r. Acad. Sci. Paris* **183**, 323 (1926).
- Deuxième enquête sur l'absence d'infection mélitensique chez les moutons algériens. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **22**, 412 (1929).
- Bericht der Abortuskommission der Gesellschaft schweizerischer Tierärzte an das Eidgen. Veterinäramt in Bern. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* **73**, 529 (1931).
- BERNSAU: Demonstration im Essener Ärzteverein, 20. Jan. 1932. *Ref. Klin. Wschr.* **11**, 699 (1932).
- BERTELING: Undulant fever. *J. Indiana State med. Assoc.* **22**, 275 (1929).
- BEVAN: Infectious abortion of cattle and its possible relation to human health. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond.* **15**, 215 (1921/22).
- BIANCHINI: Il comportamento delle brucelle abortus e melitensis di fronte ad alcuni prodotti chemioterapici in vitro. *Nuova Med.* **7**, 290 (1929).
- BIERRING: Undulant fever. Clinical characteristics based on a study of one hundred and fifty cases observed in Iowa. *J. amer. med. Assoc.* **93**, 897 (1929).
- BIRCH: BANG abortion disease in relation to interherd transfer of cattle. *Cornell Veterinarian* **20**, 123 (1930).
- BLUMER: Undulant fever in the United States. *Ann. int. Med.* **3**, 122 (1929).
- BOAK and CARPENTER: The thermal death point of *Brucella abortus* in milk. *J. inf. Dis.* **43**, 327 (1928).
- *Brucella abortus* agglutinins in porcine blood. *J. inf. Dis.* **46**, 425 (1930).
- BOCK: Über die Bacillus-BANG-Infektion beim Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 1733.
- BONDO: Febris undulans bovina. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1929**, 625.
- BORNAND: Contributions a l'étude de *Bacterium abortus*. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* **71**, 245 (1929).
- BOSSA: Ricerche sulla reazione emoclasica del d'Amato. *Policlinico, sez. prat.*, **1929**, 1619.
- BROTZU: Sui rapporti fra Bacillo di BANG e micrococcus melitensis. *Bull. Sci. med. Bologna* **5**, 206 (1927).
- BRUNS: Zur Serumbehandlung des BANGschen Abortfiebers. *Ver. wiss. Heilk. Königsberg i. Pr., Sitzg* 23. Febr. 1931.

- BÜCHLMANN: BANG-Infektion des Rindes als Gewährsmangel. Wien. tierärztl. Mschr. **16**, 483 (1929).
- BÜRGER: Infektionen durch den Bacillus abortus (BANG) beim Menschen. Münch. med. Wschr. **1928**, 754.
- Die klinischen Erscheinungen der Infektion des Menschen durch den BANGschen Bacillus. Zbl. inn. Med. **1928**, 22.
- Splenomegalie und andere klinische Erscheinungen bei Infektion des Menschen mit BANGschen Bacillen. Verh. dtsh. path. Ges. **1928**, 123.
- BURNET: Sur les rapports du Bacillus abortus (BANG) et du Micrococcus melitensis. C. r. Acad. Sci. Paris **175**, 790 (1922).
- Le microbe de l'avortement épizootique (Bacterium abortus) vaccine l'homme et le singe contre le microbe de la fièvre méditerranéenne. C. r. Acad. Sci. Paris **178**, 154 (1924).
- Différenciation des Paramelitensis par la floculation sous l'action de la chaleur. C. r. Acad. Sci. Paris **180**, 2085 (1925).
- Des réinoculations dans l'infection à M. melitensis en particulier d'après la maladie expérimentale du cobaye. Arch. Inst. Pasteur Tunis **14**, 62 (1925).
- Sur la notion de paramelitensis. Arch. Inst. Pasteur Tunis **14**, 247 (1925).
- Sur le paramelitensis. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 340 (1925).
- La fièvre méditerranéenne, spécialement au point de vue exotique. Rev. d'Hyg. **47**, 1112 (1925).
- Observations sur les chèvres infectées de Micrococcus melitensis. Arch. Inst. Pasteur Tunis **15**, 132 (1926).
- Sur la résistance au Micrococcus melitensis de chevreaux nés de chèvres infectées et nourris de lait infecté. Arch. Inst. Pasteur Tunis **15**, 145 (1926).
- Impossibilité de vacciner la chèvre contre le M. melitensis. Arch. Inst. Pasteur Tunis **17**, 73 (1928).
- Inoculations comparées d'abortus et de melitensis chez la chèvre. Arch. Inst. Pasteur Tunis **17**, 108 (1928).
- La thermo-agglutination et l'évolution de l'espèce Brucella. Arch. Inst. Pasteur Tunis **17**, 128 (1928).
- et CONSEIL: Brucella melitensis et Brucella abortus, leur pouvoir pathogène pour l'homme et le singe. Arch. Inst. Pasteur Tunis **18**, 21 (1929).
- CADÉOT: La fièvre ondulante dans le Gers. Rev. vét. **81**, 255 (1929).
- CALISI: Sull' infezione bruceana negli animali domestici. Giorn. Batt. **2**, 694 (1927).
- CALISTI: Una epidemia familiare di setticemia da Br. abortus. Diagnostica e Tecnica Labor. **1**, 134 (1930).
- CANTANI: Sulla differenziazione del micrococco melitense e del bacillo di BANG. Giorn. Clin. med. **10**, 827 (1929).
- Brucella melitensis e brucella abortus (BANG). Giorn. Batter. **5**, 14 (1930).
- Sulla differenziazione del micrococco melitense e del bacillo abortus (BANG). Pediatr. riv. **38**, 277 (1930).
- CARONIA: I vaccini lisizzati nella terapia delle febbre ondulante. Scritti med. in onore Gabbi **1**, 330 (1930).
- CARPENTER: A comparison of strains of Brucella abortus isolated from man with those from cattle. Amer. J. Path. **1926**, 455.
- Results of injecting pregnant heifers with Brucella abortus isolated from man. J. amer. vet. med. Assoc. **70**, 459 (1927).
- Abortusinfection in man. Vet. Med. **1927**, 487.
- and BAKER: A study of brucella abortus infection in milk from fifty herds supplying the city of Ithaca, New-York. Cornell Veterinarian **17**, 236 (1927).
- and BOAK: Brucella abortus in milk and dairy products. Amer. J. publ. Health **18**, 743 (1928).
- — The laboratory diagnosis of undulant fever. J. Labor. a. clin. Med. **15**, 437 (1930).
- — Isolation of Brucella abortus from a human fetus. J. amer. med. Assoc. **96**, 1212 (1931).
- — and CHAPMAN: The significance of Brucella abortus agglutinins in human serum. J. of Immun. **17**, 65 (1929).

- CARPENTER and MERRIAM: Undulant fever from *Brucella abortus*. J. amer. med. Assoc. **87**, 1269 (1926).
- CARSTENS: Über BANG-Infektion. Münch. med. Wschr. **1929**, 1448.
- CASSAN: La fièvre méditerranéenne dans l'Aude. Rev. d'Hyg. **47**, 144 (1925).
- CAYREL: Faut-il démembrer la fièvre de Malte? Paris méd. **16**, 141 (1926).
- CERESOLI: Sulla febbre ondulante da *Bacillus abortus* (BANG) nell'uomo. Clin. med. ital. **60**, 219 (1929).
- CERRUTI: A proposito di un saggio di agglutinazione aspecifica per la differenziazione del m. melitense del b. di BANG. Giorn. Batter. **1**, 422 (1926).
- Ancora sulla questione della differenziazione del „*Bacillus abortus*“ dal „*Bacillus melitense*“ mediante un saggio di agglutinazione aspecifica. Pathologica (Genova) **19**, 216 (1927).
- On the relationship of *M. melitensis* and *Bacillus abortus*. J. trop. Med. **30**, 230 (1927).
- Ricerche comparative tra *Bacillus melitensis* e *Bacillus abortus*. Boll. Ist. sieroter. milan. **6**, 425 (1927).
- Sulla vaccinazione delle capre contro l'infezione da *Br. Melitensis* con vaccini formolati. Arch. ital. Sci. med. colon. **11**, 257 (1930).
- La febbre ondulante in Piemonte. Minerva med. **1930**, 411.
- CHAPMAN: Undulant fever. N. Y. State J. Med. **31**, 283 (1931).
- COMBESSÉDÈS: Contribution à l'épidémiologie de la fièvre ondulante. Ann. Hyg. publ., N. s. **10**, 65 (1932).
- et COCHEZ: Un cas de fièvre ondulante guérie par la vaccinothérapie. Rev. Méd. trop. **20**, 103 (1928).
- Comision Nacional para el estudio de la fiebre ondulante, Fiebre ondulante y Brucellosis de los animales en la República Argentina. Buenos Aires 1932.
- COOLEIDGE: Is bacterium abortus pathogenic for human beings? J. of med. Res. **34**, 459.
- COURTOIS-SUFFIT, GARNIER et LIÈGE: Un cas de fièvre de Malte guéri à la suite d'une injection unique d'une endoprotéine préparée avec le „*Bacillus abortus*“ de BANG. Gaz. Hôp. **99**, 1125 (1926).
- CRUICKSHANK and BARBOUR: The incidence and source of *Brucella abortus* infection in man. Lancet **1931**, 852.
- CRUVEILHIER, LECLAINCHE et RINJARD: Enquête sur les rapports que présentent, en France, la fièvre ondulante et l'avortement épizootique des bovidés. Bull. mens. Off. internat. Épizooties **5**, 282 (1931).
- CURSCHMANN: Klinisches über die BANG-Infektion beim Menschen. Med. Klin. **11**, 417 (1929).
- Splenomegalie bei BANGscher Krankheit. Münch. med. Wschr. **77**, 468 (1930).
- 3 tödliche Fälle von BANGscher Krankheit. Med. Klin. **1932**, Nr 14.
- CUSTER: Zur BANG-Infektion des Menschen. Schweiz. med. Wschr. **1930**, 264.
- DARGEIN: Melitococce. Arch. Méd. nav. **116**, 89 (1926).
- DARSIN: Zur Serodiagnose des BANGschen Abortbacteriums beim Menschen nach Untersuchungen in Lettland. Zbl. Bakter. I Orig. **115**, 457 (1930).
- DARZINE: Recherches sur la propagation de l'avortement épizootique de BANG chez l'homme, en Lettonie. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 740 (1931).
- DAVESNES: A propos de l'infection de l'homme par le bacille de BANG. Rev. Path. comp. et Hyg. gén. **30**, 1266 (1930).
- DECHIGI-DECLICH e FAVIA: Tentavi di immunizzazione coll' antivivri alla Besredka nella febbre ondulante. Giorn. Batter. **4**, 401 (1929).
- DEUBEL: Zwei weitere Fälle von Kontaktinfektion (Berufsinfektion) durch BANG-Bakterien beim Menschen. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **41**, 434 (1931).
- DIETEL: *Bacillus abortus* BANG-Infektionen beim Menschen. Münch. med. Wschr. **74**, 1704 (1927).
- DOMINGO: Die spezifische Behandlung des Maltafiebers. Rev. med. Barcelona **4**, 240 (1925). Ref. Zbl. Bakter. **12**, 219 (1926).
- et LOPEZ: Études sur la fièvre de Malte. Bacille de BANG et Micrococce de BRUCE. C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 809 (1925).
- DRESCHER u. HOFFENGÄRTNER: Die Haltbarkeit der BANGschen Abortusbacillen in Milch und Milchprodukten. Münch. tierärztl. Wschr. **1930**, 465.

- DUBOIS et SOLLIER: La vaccination préventive de l'homme contre le „melitensis“. Bull. Acad. Méd. Paris **103**, 319 (1930).
- — Diagnostic de la fièvre ondulante. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 359 (1932).
- DUNCAN: The role of the domestic cows in the epidemiology of undulant fever. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **18**, 318 (1924).
- Contagious abortion and undulant fever. Brit. med. J. **1925**, 554.
- The identification of *Brucella abortus* from human sources. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **22**, 269 (1928).
- ECKER and SIMON: Acid agglutination optimum in the *Brucella* group. J. inf. Dis. **44**, 62 (1929).
- EHRlich: Erfahrungen mit verschiedenen diagnostischen Methoden zur Feststellung des seuchenhaften Verkälbens. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1928**, 56.
- ELIASSOW: Atypische BANG-Infektion beim Menschen. Dtsch. med. Wschr. **56**, 1258 (1930).
- ENRICO: Ulteriori osservazioni sulla presenza delle agglutinine antimelitense e antibang nel siero di syngue dei ratti vaccinati. Ann. Igiene **37**, 307 (1927).
- La resistenza al calore delle agglutinine antibang e antimelitense. Ann. Igiene **36**, 825 (1930).
- Erlaß des bayerischen Staatsministers des Innern vom 27. 12. 29: Z. Med. beamte **1930**; Med. Ges. **84**.
- EVANS: *Bacillus abortus* in market milk. Wash. Acad. Sci., **1915**, p. 122. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **1918**, 133.
- Experimental abortion in a cow produced by inoculation with *Bacterium melitense*. Publ. Health Rep. **38**, 825 (1923).
- Malta fever. Publ. Health Rep. **39**, 501 (1924).
- Human infections with organism of contagious abortion of cattle and hogs. J. amer. med. Assoc. **88**, 630 (1927).
- EYRE: Contagious abortion and undulant fever. Brit. med. Journ. **1925**, 554.
- BEVAN, BASSET-SMITH, KENNEDY, MELLROY, PUGH, DUNCAN, SCOTT and SHEATHER: Discussion on infective abortion in cattle and its relation to Malta fever. Proc. roy. Soc. Med. **1925**, 19.
- FAVILLI: Ricerche comparative sulla morfologia del *b. melitensis* e del *acterium bacterium abortus* (BANG). Sperimentale **79**, 1041 (1925).
- Ricerche considerazioni critiche sulla febbre mediterranea e sull' aborto epizootico. Sperimentale **80**, 41 (1926); Zbl. Bakter. I. Ref. **84** (1927).
- Studi sui batteri „*Brucella melitensis*“. Boll. Ist. sieroter. milan. **6**, 341 (1927).
- Sulla patogenicità del bacillo di BANG per l'uomo. Boll. Ist. sieroter. milan. **7**, 161 (1928).
- Osservazioni sopra una epidemia di febbre ondulante nella provincia di Firenze. Sperimentale **83**, 515 (1929).
- Ancora sulla patogenicità del bacillo di BANG per l'uomo. Boll. Ist. sieroter. milan. **9**, 29 (1930).
- FERMO: Sul metodo ed il valore della intradermoreazione nella melitense. Gazz. Osp. **48**, 869 (1927).
- FEUERISEN: Fall von Morbus BANG. Prag. Ver. dtsch. Ärzte, 28. Nov. 1930. Ref. Dtsch. med. Wschr. **57**, 216 (1931).
- FICAI e ALESSANDRINI: Setticemia da *Bacillus abortus* (BANG) nell' uomo. Policlinico, sez. prat. **22**, 113 (1925). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **74**, 562 (1925).
- FITCH: The control of BANG's disease. Vet. Med. **24**, 460 (1929).
- FLEISCHHAUER: Beitrag zur Züchtung der Abortus-BANG-Bacillen aus dem Tierkörper mittels verschiedener Methoden. Dtsch. tierärztl. Wschr. **35**, 676 (1927).
- Über die Verwendung von Chinosol bei der Antigenherstellung. Zbl. Bakter. I Orig. **115**, 480 (1930).
- FLEISCHMANN: Demonstration zur Pathologie des *Bacillus abortus* (BANG) beim Menschen. Münch. med. Wschr. **76**, 478 (1929).
- u. RADDATZ: Eine Nahrungsmittelinfektion mit dem *Bacillus abortus* (BANG). Dtsch. med. Wschr. **1929**, 825.
- FRAAS: Ein weiterer Fall von BANG-Infektion beim Menschen. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **41**, 433 (1931).

- FRENDZEL et SZYMANOWSKI: Sur la variabilité du bacille de BANG. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 111 (1929).
- — Zur Differenzierung der S- und R-Stämme des B. BANG. Zbl. Bakter. I Orig. **119**, 455 (1931).
- FRIESE, SDOROVSKIJ u. MINERVIN: Fälle von Laboratoriumsinfektion mit Maltafieber. Russk. Ž. trop. Med. **21** (1926). Ref. Zbl. Bakter. **15**, 554 (1927).
- FRISCH: Die Leuchtgasmethode zur Züchtung des Bacterium abortus inf. (BANG). Dtsch. tierärztl. Wschr. **1929**, 309.
- GAARDE: Septicämie durch den Bacillus des Rinderaborts. Ugeskr. Laeg. (dän.) **89**, 1141 (1927).
- GABBI: Sul potere potageno nell' uomo del bacillo di BANG. Giorn. Clin. med. **9**, Suppl.-H. (1928).
- Sul potere potagene del bacillo di BANG nell' uomo. Giorn. Clin. med. **10**, 819 (1929).
- GAZZARINI: Considerazioni pratiche sopra una epidemia stagionale di febbre ondulante. Policlinico, sez. prat., **1930**, 133.
- GEIGER: Epidemiologic data of brucellosis. J. amer. vet. med. Assoc. **79**, 161 (1931).
- GILBERT and COLEMAN: Recent cases of undulant fever in New York state. J. inf. Dis. **43**, 273 (1928).
- GILMAN: The elimination of bacterium abortus in the milk of cows. Cornell Veterinarian **20**, 106 (1930).
- GILTNER, HUDDLESON, CLARK and SCHLINGMANN: Results from the use of HUDDLESON'S vaccine for BANG'S disease. J. amer. vet. med. Assoc. **74**, 885 (1929).
- GIORDANO: Brucella abortus infection in man. J. amer. med. Assoc. **93**, 1957 (1929).
- GIRAUD: Un cas de fièvre de Malte d'origine bovine probable. Presse méd. **1926**, 1609.
- GIUGNI e SAVORINI: La ricomparsa di nuclei epidemici di febbre melitense. Giorn. Clin. med. **9**, 345, 359 (1928).
- GRÄUB: Infektionen beim Menschen durch den Bacillus des infektiösen Abortus (BANG). Schweiz. Arch. Tierheilk. **69**, 394 (1927).
- GRAHAM and THORP: Brucella agglutinin in the blood and milk of cows. J. inf. Dis. **46**, 260 (1930).
- GRILICHES: Über die am Züricher Hygiene-Institut ausgeführten BANG-Untersuchungen und über einen metastatischen BANG-Absceß. Schweiz. med. Wschr. **1930**, 433.
- GRUNERT: Bovine infectious abortion a public health menace. Vet. Med. **22**, 45 (1927).
- GRUTTA LA: Su di un metodo di differenziazione tintoriale del M. melitense dal B. di BANG. Giorn. Batter. **1**, 629 (1926).
- GURWITSCH: Infektiöser Abortus bei Stuten. Z. Inf.krkh. Haustiere **36**, 274 (1929).
- Experimentelle Studien über die Vaccination gegen den infektiösen Abortus der Stuten. Z. Inf.krkh. Haustiere **38**, 23 (1930).
- HABS: Febris undulans (Bacterium abortus BANG) in Deutschland. Erg. inn. Med. **34**, 567 (1928).
- Die Menschenpathogenität des Bacterium abortus (BANG). Klin. Wschr. **7**, 453 (1928).
- Bacterium abortus (BANG) als Erreger septischer Erkrankungen beim Menschen. Z. klin. Med. **108**, 445 (1928).
- Zur Epidemiologie der menschlichen Infektion mit Bacterium abortus (BANG). Arch. f. Hyg. **102**, 315 (1929).
- Über die Einwirkung von Melitensis- und Abortusbakterien auf Farbstoffe. Zbl. Bakter. I Orig. **116**, 89 (1930).
- HADDING: Nach Ref. Zbl. Bakter. II, **33** (1912).
- HADDON: Some observations on Bacillus abortus and Bacillus melitensis. Trans. roy. Soc. trop. Med. **21**, 221 (1927).
- HADLEY: Abortion, its prevention and control. Vet. Med. **24**, 457 (1929).
- HAGEMEISTER: Über die BANG-Infektion beim Menschen. Med. Klin. **1930**, 1039.
- HARDY: Maltafever, a problem for state and municipal laboratories. Publ. Health Rep. **43**, 503 (1928).
- Undulant fever. Etiology, Epidemiology and laboratory diagnosis. J. amer. med. Assoc. **93**, 891 (1929).
- The skin as a portal of entry in Br. melitensis infections. J. inf. Dis. **45**, 271 (1929).

- HARDY, JORDAN and BORTS: A further study of Brucella infection in Iowa. Publ. Health Rep. **1932**, 187.
- — — and GRACE CAMPBELL HARDY: Undulant fever; with special reference to a study of Brucella infection in Iowa. Publ. Health Rep. **1930**, 2525.
- HASSELTINE: Recent progress in studies of undulant fever. Publ. Health Rep. **1930**, 1660.
- A study of the epidemiology of undulant fever. Amer. J. publ. Health **21**, 519 (1931).
- Prevalence of undulant fever in the United States. Publ. Health Rep. **1931**, 1519.
- and KNIGHT: Outbreak of undulant fever traced to infected milk supply. Publ. Health Rep. **1931**, 2291.
- HAUDUROY: A propos de la fièvre ondulante. Rev. Path. comp. Hyg. gén. **29**, 473 (1929).
- et PACAULT: Un cas de fièvre de Malte à Tunis. Rev. d'Hyg. **47**, 1129 (1925).
- HEGLER: Drei Fälle von Febris undulans durch Bacterium abortus (BANG) in Hamburg. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 2187.
- Über Infektion des Menschen mit dem Bacterium abortus (BANG). Med. Welt **1929**, Nr 30.
- Über undulierendes Fieber, insbesondere durch Bacterium abortus (BANG). Arch. Schiffs- u. Tropenkrkh. **33**, Beih. 3, 340 (1929).
- Zur Pathogenese der Infektion des Menschen durch Brucella abortus (BANG). Klin. Wschr. **9**, 1663 (1930).
- HENNEBERG: Erkrankungen des Menschen durch das BANGsche Bacterium. Molkereiztg **1929**, 1497.
- HESS: Über BANG-Infektion beim Menschen. Münch. med. Wschr. **77**, 650 (1930).
- HESSE: Maltafieber und BANG-Infektion beim Menschen. Arch. soz. Hyg. **5**, 135 (1930).
- HILGERS: Über Abortus-BANG-Infektion. Münch. med. Wschr. **77**, 562 (1930).
- HIRSCHBOECK: Undulant fever. Minnesota med. **12**, 590 (1929).
- HOEDEN VAN DER: De Abortusbakterie van het Rund (Bacterium abortus infectiosi BANG) Ziekteverwekker bij den Mensch. Tijdschr. nederl. Diergeneesk. **55**, 1065 (1928).
- Über febris undulans beim Menschen. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1928**, 4907.
- HOLL: Infektionen des Menschen durch das Bacterium abortus (BANG) (Febris undulans). Giorn. Batter. **5**, 1 (1930).
- HOTTINGER: Über BANG-Infektionen im Kindesalter. Klin. Wschr. **9**, 1729 (1930).
- HUDDLESON: J. inf. Dis. **42**, 242 (1928).
- J. Bacter. **17**, 58 (1928).
- Étude sur les infections à Brucella observées à Tunis et à Malte. Arch. Inst. Pasteur Tunis **19**, 391 (1930).
- The importance of an increased carbon dioxide tension in growing Bacterium abortus (BANG). Cornell Veterinarian **11**, 210 (1931).
- The diagnosis of Brucella infection in Animals and Man by Rapid Macroscopic Agglutination. Techn. Bull. Michigan **1932**, Nr 123.
- and ABELL: Behavior of Brucella malitensis and abortus toward gentian violet. Z. inf. Dis. **43**, 81 (1928).
- and HALLMAN: The pathogenicity of the species of the genus Brucella for Monkeys. Z. inf. Dis. **45**, 293 (1929).
- HASLEY and TORREY: Further studies on the isolation and cultivation of Bacterium abortus (BANG). J. inf. Dis. **40**, 352 (1927).
- and JOHNSON: The significance of Brucella agglutinins in the blood of veterinarians. J. amer. med. Assoc. **94**, 1905 (1930).
- Internationaler Kongreß für Milchwirtschaft VI in Bern 1914: Z. Fleisch- u. Milchhyg. **24** (1914).
- ISPOLATOW: Zur Frage nach dem Zusammenhang zwischen dem infektiösen BANGschen Abortus und dem ansteckenden Scheidenkatarrh der Rinder. Z. Inf.krkh. Haustiere **21**, 44 (1930).
- IZAR: Sui fattori determinanti le variazioni di agglutinabilità del micrococco di BRUCE. Riforma med. **42**, 433 (1926).
- Maltafieber und Chemotherapie. Seuchenbekämpfung **5**, 147 (1928).
- JACOBITZ: Positive WEIL-FELIX-Reaktion bei Erkrankung BANG. Klin. Wschr. **9**, 654 (1930).
- JACONO: Agglutinine anti-BANG e agglutinine anti-BRUCE. Riv. Pat. sper. **1**, 11 (1926).

- JAFFÉ: Über die experimentelle Infektion des Meerschweinchens mit dem *Bacillus melitensis*. Virchows Arch. **238**, 119 (1922).
- JÄRPE: Fünf Fälle von Sepsis durch den *Bacillus* des Rinderaborts. Sv. Läkartidn. **25**, 529 (1928).
- JENSEN: Spondylitis e bacillo abortus (BANG). Hosp.tid. (dän.) **1928**, 637.
— Über die Bekämpfung des infektiösen Rinderaborts in Dänemark. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1931**, 713.
- JEWELL: Undulant fever due to *Brucella abortus* in Kenya Colony (Nairobi). J. trop. Med. **34**, 261 (1931).
- JORDAN: Infection in the epidemiology of undulant fever in the general population and in selected groups in Iowa. J. inf. Dis. **48**, 526 (1931).
- JULIEN: La fièvre ondulante maladie professionnelle. Rev. d'Hyg. **52**, 195 (1930).
- KAMADA: Zur Diagnose und Bakteriologie der BANG-Infektion. Zbl. Bakter. I Orig. **120**, 364 (1931).
- KARSTEN: Erfahrungen mit den von der Abortkommission der Reichszentrale zur Bekämpfung der Aufzuchtkrankheiten aufgestellten „Richtlinien über die Bekämpfung des seuchenhaften Verkalbens“. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1929**, 684.
- KAVERNAUGH: The epidemiology of undulant fever. South. med. J. **22**, 290 (1929).
- KEEFER: Report of a case of Maltafever originating in Baltimore. Bull. Hopkins Hosp. **35**, 6 (1924).
- KELLY: Nation's Health, 4. Aufl., 1922.
- KERN: The clinical aspects of *Brucella melitensis* var. *abortus* infection in man. J. amer. med. Assoc. **176**, 405 (1928).
- KHALED: A comparative study of bovine abortion and undulant fever from the bacteriological point of view. J. of Hyg. **20**, 319 (1922).
— A comparative study of bovine abortion and undulant fever. J. of Hyg. **22**, 335 (1924).
- KIRSCHNER u. KUNST: Über das Vorkommen des infektiösen Abortus bei Rindern in Niederländisch-Indien und seine Bedeutung für die Humanpathologie. Ind. Bladen Diergeneesk. **37**, 242 (1925).
- KLEIN: Kasuistischer Beitrag zur *Bacillus abortus* BANG-Infektion beim Menschen. Z. Med.beamte **45**, 173 (1932).
- KLIMMER: Beiträge zur Milchhygiene. Klin. Wschr. **10**, 1994 (1931).
— u. HAUPT: Ist das *Corynebacterium abortus infectiosi* (BANG) für Menschen pathogen? Münch. med. Wschr. **1922**, 146.
— — Die pathogene Wirkung des *Corynebacterium abortus infectiosi* (BANG). Dtsch. Arch. klin. Med. **89**, 33 (1922).
- KNOBLAUCH: Morbus BANG und Appendicitis. Berl. Ges. Chir., 16. Nov. 1931. Ref. Dtsch. med. Wschr. **58**, 37 (1932).
- KNOTH: Beitrag zur Frage der latenten Infektion mit dem *Bacterium abortus* (BANG) bei Tierärzten. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1930**, 822.
- KOHLMANN: Die menschliche Infektion mit *Bacillus abortus* (BANG), ihr klinischer Verlauf und ihre Behandlung. Münch. med. Wschr. **76**, 562 (1929).
- KORTE, DE: A case of probable human infection with the bacillus of epizootic abortion. S. afric. med. Rec. **22**, 478 (1924).
- KOSCHATE: Infektion mit *Bacillus abortus* (BANG) im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **128**, 308 (1930).
- KREUTER: Über menschliche Infektion mit *Bacillus* BANG. Klin. Wschr. **6**, 1380 (1927).
- KRISTENSEN: Undersogelser over den BANGske abortbacils rolle som menneskepathogen mikrob. Ugeskr. Laeg. (dän.) **89**, 1123 (1927).
— Et aars erfaringer om Febris undulans i Danmark. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1928**, 869.
— Untersuchungen über die Rolle des BANGschen Abortbacillus als menschenpathogenen Mikroben. Zbl. Bakter. I Orig. **108**, 89 (1928).
— La position bactériologique du *Bacillus abortus* de BANG. Ann. Méd. **26**, 339 (1929).
— Febris undulans in Dänemark. Seuchenbekämpfung **7**, 130, 350 (1930).
— La fièvre ondulante d'origine bovine principalement d'après les expériences au Danemark. Extrait du deuxième Congrès de Pathologie comparée (ohne Jahr).
— u. HOLM: Bakteriologische und statistische Untersuchungen über Febris undulans in Dänemark. Zbl. Bakter. I Orig. **112**, 281 (1929).

- KRITSCHESKI u. HERONIMUS: Über die Wirkung der Chinin- und Akridinderivate auf den *Bacillus abortus* (BANG). Arch. Tierheilk. **58**, 519 (1928).
- LANCELIN et DUBREUIL: A propos de l'utilisation possible de la bile comme milieu d'enrichissement du melitocoque. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 518 (1926).
- LANG: BANG-Infektion mit Vaccine behandelt. Med. Klin. **1930**, 389.
- LARSON and SEDGWICK: The complement fixation reaction of the blood of children and infants, using the *Bacillus abortus* as an antigen. Amer. J. Dis. Childr. **6**, 326 (1931).
- LEDOUX: La fièvre ondulante d'origine bovine en France. Rev. Méd. **45**, 1189 (1928).
- et BAUFLE: La fièvre ondulante d'origine bovine en Franche-Comté. Bull. Acad. Méd. Paris **3**, 104, 218 (1930).
- et CLERC: Fièvre ondulante d'origine bovine. Presse méd. **1926**, 264.
- LEE: Undulant fever in Indiana. J. Indiana State med. Assoc. **21**, 367 (1928).
- Public health aspects of undulant fever. J. amer. vet. med. Assoc. **75**, 679 (1929).
- LEGEZINSKY: Deux cas d'infection humaine par le Bacille de l'avortement épizootique de la vache. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 919 (1928).
- LENHARTZ: Fälle von undulierendem Fieber. Ärztl. Ver. Hamburg, 30. Juni 1931. Ref. Klin. Wschr. **10**, 1932 (1931).
- Beitrag zur Klinik der BANGschen Krankheit. Bd. 6, S. 548. 1932.
- LENTZ: Ein Schutzmittel gegen Abortus-BANG-Infektionen der Tierärzte. Berl. tierärztl. Wschr. **1932**, 166.
- LENTZE: Epidemiologische Untersuchungen über die latente BANG-Infektion des Menschen. Zbl. Bakter. I Orig. **118**, 360 (1930).
- LERCHE: Versuche zur Abortus-BANG-Infektion des Rindes. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1929**, 680.
- Die Ausscheidung von Abortus-BANG-Bakterien durch das Rind und die sich hieraus ergebende Infektionsmöglichkeit des Menschen. Tierärztl. Rdsch. **1931**, 755.
- Abortus-BANG-Bakterien in Milch und Milchprodukten vom Rind. Z. Inf.krkh. Haustiere **38**, 253 (1931).
- LEROY: Maladie de BANG et maladie de BRUCE. J. des Prat. **40**, 630 (1926).
- LEUTHOLD: Beitrag zur Epidemiologie und Diagnostik des seuchenhaften BANGschen Verwerfens beim Rinde. Schweiz. Arch. Tierheilk. **72**, 1451 (1930).
- LEVIN: The intradermal test as an aid in the diagnosis of undulant fever. J. Labor. a. clin. Med. **16**, 275 (1930).
- LISBONNE: La fièvre ondulante en France. Bull. méd. **41**, 757 (1927).
- LÖFFLER: Zum Vorkommen und zur Diagnostik der Febris undulans. Schweiz. med. Wschr. **1929**, 304.
- Febris undulans BANG des Menschen. Würzburg. Abh. **26**, H. 11 (1930).
- Besonderheiten der Febris undulans des Menschen. Schweiz. med. Wschr. **1931**, 968.
- LÖHNIS: Handbuch der landwirtschaftlichen Bakteriologie, Berlin 1910.
- LONERO: Sulla infezione associate paratifo. *Bacillus melitense*. Fol. med. (Napoli) **13**, 885 (1927).
- LORENZANI: Epidemia famigliare da infezione da *Bacillus* di BANG. Giorn. Clin. med. **9**, Suppl.-H. (1928).
- LOTZE u. WICHELS: Die menschliche BANG-Bacilleninfektion in Vorpommern. Z. klin. Med. **114**, 205 (1930).
- LURJE, KOSSAREW u. ROSENBLATT: Zur Charakteristik des Maltafiebers. Russk. Z. trop. Med. **5**, 473 (1927). Ref. Zbl. Bakter. **17**, 412 (1928).
- LUSTIG: Über die zwischen dem Erreger des Maltafiebers und dem Abortus epizooticus bovinus bestehenden Analogien. Zbl. Bakter. I Orig. **115**, 219 (1930).
- e VERNONI: La febbre ondulante. Torino 1927.
- Maltafieber. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 1927.
- LYNCH and CALLAN: Some observations on the agglutination of *Br. abortus*. J. Labor. a. clin. Med. **15**, 444 (1930).
- MADSEN: Undulant fever (*Bacillus abortus*). League of nations, Health Organisation, Epidemiological Report 15. Mai 1928, Nr 114.
- Über die durch *Bacillus abortus* (BANG) veranlaßten Infektionen. Epidemiol. Monatsbericht der Hygienesektion des Völkerbundes vom 15. Mai 1928. Ref. Münch. med. Wschr. **1928**, 1060.

- MAKKAJEWSKY: Die BANG-Infektion des Menschen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1929**, 785.
— u. KARKADINOWSKY: Über BANG-Infektion beim Menschen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1930**, 369.
- MAKKAJEVSKIJ: Die Untersuchungen über BANG-Infektion beim Menschen und bei den Haustieren in gewissen Wirtschaften Weißrußlands. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1931**, 86.
— KARKADINOVSKAJA u. MICHEEV: Über die Infektion von Meerschweinchen mit *Brucella melitensis abortus* durch die verletzte Haut. Mikrobiol. Z. **13**, 72 und deutsche Zusammenfassung, S. 80. 1931.
- MALAGUTI: Nuovi focolai di febbre ondulante in Romagna. Giorn. Clin. med. **11**, 311 (1930).
- MALLARDO: The identity of *Bacillus abortus* with *Bacillus melitensis*. J. trop. Med. **33**, 125 (1930).
- MALLICK and AHUJA: Incidence of *Brucella agglutinins* in an average unselected Indian population. Indian J. med. Res. **18**, 983 (1931).
- MANNINGER: Neuer Beitrag zum Vorkommen des *Febris undulans* in Ungarn. Orv. Hetil. (ung.) **1929**, 836. Ref. Zbl. Bakter. **21**, 643 (1930).
- MANSON-BAHR: Fever of the undulant type in England and on the possibility of the occurrence of *Bacillus abortus* infection in man with an account of two cases. Arbeiten über Tropenkrankheiten und ihre Grenzgebiete. Festschrift für Nocht, Reihe D, II, 272. 1927.
- MANZINI: *Bacillus abortus* (BANG) e *Micrococcus melitensis* (BRUCE). Nuovo Vet. **1925**, 62.
- MARCIS: Über die durch BANGsche Abortbacillen verursachte Erkrankung der männlichen Geschlechtsorgane. Dtsch. tierärztl. Wschr. **36**, 67 (1928).
— Beiträge zur Diagnose der *Febris undulans*. Orv. Hetil. (ung.) **1930**, 652. Ref. Zbl. Bakter. **23**, 512 (1931).
- MARTIN and MYERS: *Brucella antibodies* in human serum. J. prevent. Med. **5**, 243 (1931).
- MATERNOWSKA: Eine neue Färbungsmethode zum Nachweis der Abortus-BANG-Bakterien im natürlichen faulenden Material. Zbl. Bakter. **116**, 422 (1930).
- MAYER and EDDIE: Notes on the bacteriology of the *brucella* group. J. Labor. a. clin. Med. **15**, 447 (1930).
- MEISEL: Quelques remarques sur les réactions sérologiques avec le bacille de BANG dans les maladies febriles typhoïdiques. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 534 (1930).
- MENCK: Die Abortus-Klärungsreaktion (A.K.R.). Berl. tierärztl. Wschr. **1931**, 178.
- MESSIERI: Di alcune prove di sieroagglutinazione con *Br. abortus* in animali tubercoliotici. Nuova Vet. **7**, 66 (1929).
- MEYER: Beitrag zur BANG-Infektion des Menschen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1929**, 81.
— Untersuchungen über *Brucella abortus* und *melitensis*. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **40**, 114 (1929).
- MGBEROW: Das Maltafieber in Aserbaidžan und seine Klinik. Russk. Ž. trop. Med. **1925**, 29. Ref. Zbl. Bakter. **13**, 307 (1927).
- MOHLER and TRAUM: Infectious abortion of cattle. 28. Rep. Bureau of Animal Industry for 1911. Washington 1913.
- MOORE: Relation of undulant fever in man to live stock sanitation. J. amer. vet. med. Assoc. **74**, 605 (1929).
— and CARPENTER: Undulant fever in man associated with bacteria indistinguishable from *Brucella abortus*. Cornell Veterinarian **16**, 147 (1926).
- MOREGAS u. GRACIA: Die Verteilung und die Häufigkeit einiger Bakterienkrankheiten in Spanien. Med. Klin. **1926**, 1257.
- MÜLLER, L.: BANGsche Krankheit. Münch. med. Wschr. **1931**, 1813.
- MÜLLER, R.: Infektionen des Menschen durch Rinderabortus in der Rheinprovinz. Münch. med. Wschr. **1929**, 606.
- MURRAY, MC. NUTT and PURWIN: The effect of pasteurisation upon *Brucella melitensis* var. suis. J. Dairy Sci. **15**, 6 (1932).
- NAGEL: Übertragung der BANG-Infektion vom Schwein auf den Menschen. Schweiz. med. Wschr. **1931**, Nr 40.
- NAGORSEN: Ein Beitrag von *Bacterium-BANG-Infektion* bei Menschen. Med. Klin. **1929**, 714.
— Beitrag zur humanen *Bacterium-BANG-Infektion*. Med. Klin. **1930**, 1482.
- NATORP: Beitrag zur BANGschen Infektion. Münch. med. Wschr. **77**, 801 (1930).

- NESER: The preparation of contagious abortion vaccine on solid media. *Ann. Rep. Dir. serv. S. Africa* **1**, 123 (1929).
- NICOLL and PRATT: Does the bacillus abortus (BANG) infect man? *Amer. J. Dis. Childr.* **10**, 203 (1915).
- NINNI: Le différent pouvoir bactéricide du sérum humain normal pour les brucelles. *Boll. Soc. internaz. Microbiol., sez. ital.*, **1**, 62 (1929).
- NOVAK: Le bacille de BANG et sa biologie. *Ann. Inst. Pasteur* **22**, 541 (1908).
- OLIN: Über das Vorkommen abortiver BANG-Infektionen beim Menschen in Schweden. *Z. Immun.forsch.* **71**, 531 (1931).
- ORCUTT: Agglutination affinities of the abortus melitensis group of bacteria. *J. of exper. Med.* **43 I**, 225 (1926).
- ORPEN: A note on the connection between contagious abortion and undulant (Malta) fever in Rhodesia. *S. afric. med. Rec.* **22**, 75 (1924); *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **17**, 521 (1924).
- OSTERTAG, v.: Zur Frage der Übertragbarkeit des Bacillus abortus BANG auf den Menschen. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **38**, 368 (1928).
- PALMER and BAKER: Correlation of the rapid and slow agglutination tests for BANG's abortion disease of cattle. *J. amer. vet. med. Assoc.* **75**, 86 (1928).
- PEPEU: Selbstbeobachtung einer BANGschen Erkrankung. *Münch. med. Wschr.* **1932**, Nr 16.
- PIETRA: Sulla nature dell' anemia nell' infezione maltese. *Arch. Sci. med.* **51**, 163 (1927).
- POLETTINI: Sui rapporti fra Micrococcus melitensis e Bacillus abortus (BANG). *Ann. Igiene* **24**, 701 (1914).
- Ulteriore contributo allo studio dei rapporti fra Micrococcus melitensis e Bacillus abortus (BANG). *Pathologica (Genova)* **17**, 241 (1925).
- Ulteriore contributo alla questione dei rapporti fra Micrococcus melitensis e Bacillus abortus (BANG). *Giorn. Batter.* **1**, 297 (1926).
- PONTACACCIA: Infezione umana da bacillo di BANG. *Giorn. Clin. med.* **6**, 218 (1925).
- Febbre ondulante umana ed aborto epizootico. *Giorn. Clin. med.* **9**, Suppl.-H. (1928).
- Lo statu attuale delle relazioni tra febbre ondulante umana ed aborto epizootico. *Giorn. ital. Mal. esot.* **2**, 425, 479 (1929).
- POPPE: Der infektiöse Abortus des Rindes (BANG-Infektion). *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, 3. Aufl., 1928.
- Über die BANG-Infektion. *Münch. med. Wschr.* **76**, 703 (1929).
- Tierarzt und BANGsche Krankheit. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1929**, 689.
- BANGsche Krankheit. *Erg. Med.* **14**, H. 3/4 (1930).
- PRAUSNITZ: Infektion des Menschen durch Bacterium abortus (BANG). *Med. Klin.* **1929**, 135.
- PRÖSCHOLDT: Seuchenbekämpfung und Dauererhitzung. *Molkereiztg* **1926**, 425, 461.
- Zum Nachweis von Abortus-BANG-Bakterien in der Milch. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **39**, 277 (1929).
- RAMSEY: The results of VON PIRQUETS reactions. *Amer. J. Dis. Childr.* **10**, 201 (1915).
- Reichsgesundheitsblatt, Verordnungen in Preußen, Sachsen und Thüringen, Bd. 4, S. 844, 1929 und Bd. 7, S. 550, 1932. Übersicht über die Fälle von BANGscher Krankheit in der Zeit vom 1. Okt. 1929 bis 30. Sept. 1930.
- Reichsstelle für Speisefette: *Milchwirtsch. Zbl.* **1917**, 13.
- REINICKE: BANGsche Krankheit. *Münch. med. Wschr.* **77**, 1296 (1930).
- RIMPAU: Die BANG-Infektion beim Menschen. *Ther. Gegenw.* **70**, 487 (1929).
- u. STEINERT: Bacillus abortus beim Menschen. *Münch. med. Wschr.* **76**, 1209 (1929).
- ROBINSON: A note of the serological identity of Rhodesia and American strains of brucella abortus from human sources. *J. med. Assoc. S. africa* **1**, 442 (1927).
- ROCH, MONEDJKOVA et MARTIN: Fièvre ondulante d'origine bovine chez l'homme. Infection par le Bacillus abortus de BANG. *Rev. méd. Suisse rom.* **48**, 657 (1928).
- ROSIN u. ELKELES: Eine weitere Infektion mit Bacillus BANG. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 1640.
- ROSS: The agglutination test in undulant fever due to Brucella abortus. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **21**, 57 (1927).
- The value of non-specific agglutination in the differentiation of the genus Brucella. *J. of Hyg.* **26**, 279 (1927).

- ROSS: A serological study of undulant fever in Southern Rhodesia. *J. of Hyg.* **26**, 403 (1927).
- ROZIÈS: La vaccination préventive de l'homme contre la fièvre dite ondulante. *Progrès méd.* **1928**, 1583.
- RSAJEW: Zur BANG-Infektion beim Menschen. *Münch. med. Wschr.* **77**, 1058 (1930).
- RUDDOCK: Undulant fever. *California Med.* **27**, 61 (1927).
- RUDOLF: Beitrag zur Züchtung des Bacillus abortus (BANG) mit Hilfe der Leuchtgasmethode. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1928**, 481.
- Runderlaß des Preußischen Ministeriums für Volkswohlfahrt vom 23. Sept. 1929. *Z. Med.beamte, Medizinalgesetzgebung* **1929**, 131.
- RUSS: Ist die Anzeigepflicht der Abortus-BANG-Infektion beim Menschen notwendig? *Mitt. Volksgesdh.amt Wien* **1931**, Nr 1.
- SACEGHEM, VAN: L'avortement épizootique des bovidés propagé par le chien. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 148 (1927).
- SADOWSKI: Bacterium abortus infectiosi (BANG). Diss. Tübingen 1931.
- SAITTA: Sul comportamento della Brucella melitensis e della Brucella abortus di fronte ad alcune colture di anilina. *Giorn. Batter.* **4**, 307 (1929).
- SALUS: BANGsche Krankheit. *Münch. med. Wschr.* **77**, 1652 (1930).
- SALVAT y NAVARRO: Epidemiologie des Maltafiebers. *Rev. españ. Med.* **7**, 631 (1924). *Ref. Zbl. Bakter.* **11**, 137 (1926).
- SANFILIPPO: Sulla immunizzazione entimelitense. *Biochim. Ter. sper.* **13**, 426 (1926).
— Über Immunisierung der Ziege gegen Mittelmeerfieber. *Z. Immun.forsch.* **61**, 82 (1926); **64**, 412 (1929).
- SANGIORGI: Sulla questione della differenziazione del „Bacillus abortus“ dal „Micrococcus melitensis“. *Pathologica (Genova)* **19**, 423 (1927).
- SARTI: Contributo alla patogenicità del B. BANG per l'uomo. *Ann. Igiene* **39**, 255 (1929).
- SARTORI: Distribuzione e frequenza della febbre di Malta in provincia di Bologna. *Arch. ital. Sci med. colon.* **9**, 22 (1928).
- SASANO, CALDWELL and MEDLAR: Complement-fixation and agglutination test in Brucella abortus infection. *J. inf. Dis.* **48**, 576 (1931)
- SCHAFFLER: Beitrag zur BANGschen Infektion des Menschen. *Wien. tierärztl. Mschr.* **18**, 362 (1931).
- SCHILLING and BLEECKER: Agglutinin response to certain Brucella abortus bacterins. *J. inf. Dis.* **41**, 222 (1927).
- SCHITTENHELM: Besonderheiten im Verlauf der BANGschen Erkrankung. *Münch. med. Wschr.* **76**, 1359 (1930).
— Maltafieber und BANG-Infektion. *Klin. Wschr.* **11**, 905 (1932).
- SCHLOSSMANN: Febris undulans (BANG). *Eesti Arst* **8**, 281 (1929).
— Über das Vorkommen der BANG-Infektionen in Estland. *Z. Hyg.* **111**, 554 (1930).
— BANG-Infektion in Estland. *Z. Hyg.* **1931**, H. 4.
- SCHNEIDER SAN ROMÁN: Zum Studium des Maltafiebers. *Siglo méd.* **74**, 113, 142, 165 (1924). *Ref. Zbl. Bakter.* **10**, 454 (1925).
- SCHNÜRER: BANGsche Krankheit. *Wien. klin. Wschr.* **1931**, Nr 35.
- SCHOTTMÜLLER: Morbus BANG unter Erscheinungen der Splenomegalie. *Münch. med. Wschr.* **77**, 743 (1930); *Dtsch. med. Wschr.* **56**, 1813 (1930).
- SCHUBERT: Die Carbonsäure als Prophylacticum in der Abortusbekämpfung. *Wien. tierärztl. Mschr.* **16**, 297 (1929).
- SCHUMANN: Diskussionsbemerkung. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 127.
- SCOTT: A case of undulant fever. *Brit. med. J.* **1930**, Nr 3618, 861.
— and SAPHIR: Brucella melitensis abortus (melitensis bacteriemia associated with endocarditis). *Amer. J. med. Sci.* **175**, 66 (1928).
- SCOZZAFAVA and WARNER: Brucella abortus infection in man. *Canad. med. Assoc. J.* **19**, 177 (1928).
- SDRODOWSKI: Beobachtungen über das Maltafieber in Aserbeidshan. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **31**, 301 (1927).
- SEDGWICK and LARSON: Further studies on the epidemic abortion reactions in children. *Amer. J. Dis. Childr.* **10**, 197 (1915).
- SEGA: Sull' agglutinabilità aspecifica del micrococco maltese. *Rinasc. med.* **3**, 321 (1926).

- SEGRE: Osteomielite da micrococco melitense. Arch. ital. Chir. **21**, 235 (1928).
- SERIO: Sulla spondiliti melitococciche. Arch. Pat. e Clin. med. **6**, 247 (1927).
- SESTINI: Sulla presenza di agglutinine per il micrococco di BRUCE nelle singole frazioni proteiche di alcuni sieri immuni. Atti Accad. Fisiocritici Siena **16**, 213 (1925).
- SEVERIN: BANG-Infektion. Ver.igg südostdtsch. Psychiater u. Neur. Breslau, Sitzg 1. Febr. 1932. Ref. Klin. Wschr. **11**, 1125 (1932).
- SHEATHER: Contagious abortion and undulant fever. Brit. med. J. **1925**, 554.
- SILBERSTEIN: Über das Vorkommen menschlicher Infektionen mit dem Bacillus abortus (BANG) in der Provinz Brandenburg. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1306.
- SIMONETTI: Sui rapporti tra brucella melitensis e brucella abortus, ricerche sperim. Igiene mod. **21**, 9 (1928).
- SIMPSON and FRAIZER: Undulant fever. Report of 63 cases occurring in and about Dayton, Ohio. J. amer. med. Assoc. **93**, 1958 (1929).
- SINGER: Verbreitung von Febris undulans in Böhmen. Med. Klin. **1930**, 1291.
- SJOERSLEV: Febris undulans, hervorgerufen durch Bacillus abortus (BANG). Münch. med. Wschr. **1928**, 1923.
- SKAREČ: Über die Beziehungen des Bacillus melitensis (BRUCE) zum Bacillus abortus infect. bovis (BANG). Z. Hyg. **95**, 358 (1922).
- SMITH: The relations of Bacillus abortus from bovine sources to Malta fever. J. of exper. Med. **43**, 207 (1926).
- Undulant fever. Its relations to new problems in bacteriology and public health. Medicine **8**, 193 (1929).
- SPENGLER: Ein Beitrag zur Infektion mit dem Bacillus BANG beim Menschen. Wien. klin. Wschr. **1928**, 1709. Arch. klin. Med. **19**, H. 1/2.
- Die BANGsche Krankheit beim Menschen. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1929.
- STEIN: Undulant fever (Malta fever). Internat. J. Med. **42**, 119 (1929).
- STEINERT: Zur Frage: Ist der Bacillus abortus (BANG) für die Menschen pathogen? Münch. med. Wschr. **77**, 73 (1926).
- STAPP: BANG-Bakterieninfektion. Klinik und Therapie der Erkrankungen des Menschen. Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. **1930**. Naturwiss. **1930**, H. 47—49, 1047.
- STOLZ u. STOLZOVÁ-SUTORISOVÁ: Experimentelle Studie über die Möglichkeit einer BANG-Infektion durch die Haut. Ihr histologisches Bild beim Meerschweinchen. Čas. lék. česk. **849** und französische Zusammenfassung, 1931. S. 854.
- STRESOW: Abortuserreger (Bacillus BANG) beim Menschen. Berl. tierärztl. Wschr. **1929**, 232, 733.
- STROUSE and HOWELL: Brucella abortus infections in man (Undulant fever). Med. Clin. N. Amer. **13**, 1149 (1930).
- TANON: La mélitococcie peut être considérée comme une fièvre intermittente. Bull. méd. **39**, 1197 (1925).
- TAPIA: Maltafieber und Infektion durch den Bacillus abortus. Med. ibera **22**, 1 (1928). Ref. Zbl. Bakter. **17**, 413 (1928).
- et DE NICOLAS: Sur la différenciation du Micrococcus melitensis et du Bacillus abortus par l'agglutination. C. r. Soc. Biol. **95**, 563 (1926).
- THOMSEN: Om Abortbacillens pathogene Egenskaber og om dens Udskillense med Maelken. Maanedskr. Dyrlaeger **27**, 33 (1915).
- Über die Bedeutung der Paarungsinfektion bei der Verbreitung des seuchenhaften Verwerfens. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1928**, 477, 768.
- Correlation of occupation with serologic reactions for Brucella abortus. J. inf. Dis. **48**, 484 (1931).
- THORFINN: Der BANGsche Abortbacillus als Krankheitsursache beim Menschen. Hygiea (Stockh.) **91**, 289 (1929).
- TOBLER: Febris undulans im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **129**, 72 (1930).
- TORRES: BANGsche Krankheit. Rev. Zootechn. e Vet. **17**, 49, französische Zusammenfassung. Rev. Zootechn. e Vet. **1931**, 54.
- TORSTENSON: Sérodiagnostic de la fièvre ondulante négatif chez les moutons algériens. Arch. Inst. Pasteur Algérie **4**, 473 (1926).

- TORSTENSON: Recherches sur les animaux domestiques porteurs de *M. melitensis*, autres que la chèvre. Arch. Inst. Pasteur Tunis **15**, 305 (1926).
- TRAMONTANO: Un caso d'artrite del ginocchio destre da micrococci del ginocchio. Gazz. internaz. med.-chir. **1925**, 226.
- TRENTINI: Sulla termoresistenza delle agglutinine antibang e delle agglutinine antimelitensi. Giorn. Batter. **1**, 73 (1926).
- TURÁN: Die Infektionen mit *Micrococcus melitensis* und dem BANGschen Abortusbacillus. Gyógyászat (ung.) **66**, 1077 (1926). Ref. Zbl. Bakter. **14**, 779 (1927).
- TURPIN: Trois cas de mélitococcie d'origine parisienne. Progrès méd. **1928**, 1513.
- URBACH: Über eine neue, durch den Bacillus Abortus erzeugte Hauterkrankung. Wien. klin. Wschr. **1929**, 1391.
- Demonstration in der Gesellschaft der Ärzte Wiens am 12. Febr. 1932. Ref. Klin. Wschr. **11**, 965 (1932).
- VALENTI: Ricerca fisico chimica di costituenti specifica nella compagine bacillare. Biochimica e Ter. sper. **14**, 77 (1927).
- VANNI: I dati clinici e sperimentali della forma pseudotubercolare della febbre di Malta. Riforma med. **41**, 555 (1925).
- VAS: Über die BANG-Infektion. Orvosképzés (ung.) **20**, 49 (1930). Ref. Zbl. Bakter. **22**, 652 (1930).
- VASILE: Sulla possibilità di differenziare il bacillo di BANG dal micrococco di BRUCE. Ann. Clin. med. e Med. sper. **18**, 339 (1929).
- VEGNI: Ricerche sulla chemioterapia dell' infezione Maltese. Giorn. Batter. **4**, 293, 448 (1929).
- VEILCHENBLAU: Die Infektion mit dem Bacterium abortus Bovum (BANG). Münch. med. Wschr. **74**, 1705 (1927).
- VERCELLANA: Differenziazione microscopica del micrococco melitense dal bacillo di BANG col metodo di BESZONOFF. Pathologica (Genova) **17**, 553 (1925).
- L'azione patogena del bacillo di BANG per il genere umano è dimostrabile sperimentalmente. Giorn. Clin. med. **9**, Suppl.-H. (1928).
- Expériences sur le pouvoir pathogénique pour les singes du bact. de BANG. Boll. Soc. internaz. Microbiol., sez. ital., **1**, 175 (1929).
- e ZANZUCCHI: La differenziazione del *M. melitense* dal *B. di BANG* mediante un saggio d'agglutinazione aspecifica. Pathologica (Genova) **18**, 415 (1926); Boll. Soc. Biol. sper. **1**, 221 (1926).
- Verhandlungen des 1. Congrès International de Microbiologie, Tome 1. Paris: Masson & Cie. 1930.
- VERNONI: Durch Rindvieh verursachtes „undulierendes Fieber“, Infektion des Menschen durch den Bacillus abortus (BANG). Immunität usw. **1929**, 24.
- Verordnung des sächsischen Ministers des Innern pp. über Abortus-BANG-Infektion beim Menschen vom 14. März 1930. Z. Med.beamte, Medizinalgesetzgebung **1930**, 141.
- VIDAL: Sur la différenciation du micrococcus melitensis et du bacillus abortus par des substances chimiques. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1279 (1928).
- et ABELLA: La différenciation du micrococcus melitensis et du bacille de BANG par les agglutinines. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1271 (1928).
- VIOLLE: La fièvre ondulante. Paris: Masson & Cie. 1931.
- VIRGILLO: La patogenicità del „Bacillus abortus“ di BANG nell' uomo. Rinasc. med. **5**, 1311 (1926).
- VIS: Undulant fever in man. Ann. internat. méd. **3**, 714 (1930).
- VIVIANI: A proposito della questione della patogenicità del Bacillus abortus di BANG nell' uomo. Policlinico, sez. prat., **32**, 203 (1925).
- VOGELSANG: Febris undulans. Med. Rev. (norw.) **48**, 125 (1931).
- WAINWRIGHT: Malta fever in the United States. South. med. J. **22**, 1049 (1929).
- WATKINS, WARNER and LAKE: Malta fever, with special reference to the Phoenix, Ariz., epidemic of 1922. J. amer. med. Assoc. **89**, 1581 (1927).
- WEIDNER: Zwei Fälle von Ansteckung mit „Abortus BANG“. Münch. med. Wschr. **1929**, 1925.
- WEIGMANN: Bakteriologisches, Klinisches und Tierexperimentelles zur Frage der Infektion des Menschen mit Bacterium abortus (BANG). Arch. f. Hyg. **102**, 77 (1929).

- WEIGMANN: Über menschliche Infektionen mit *Bacterium abortus* (BANG) und ihre Verbreitung in Schleswig-Holstein. *Klin. Wschr.* **8**, 351 (1929).
- Ergebnisse unserer Untersuchungen über Infekte und Erkrankungen durch *Bacterium abortus* (BANG) beim Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* **57**, 284 (1931).
- WELSH: The examination of 2433 human sera for agglutinins of *Brucella abortus*. *J. of Immun.* **17**, 285 (1929).
- WENDT: Vaccinetherapie der Febris undulans (*Bacterium abortus* BANG). *Münch. med. Wschr.* **76**, 149 (1929).
- WEYRAUCH: BANGsche Krankheit. *Münch. med. Wschr.* **73**, 321 (1926).
- WILLIAMS and SLADDEN: A case of *brucella abortus* infection. *Brit. med. J.* **1930**, Nr 3618, 859.
- WILLIAMSON, BRUCE and GIBSON: Undulant fever in infancy. *Brit. med. J.* **1931**, Nr 3669, 748.
- WILSON: The diagnosis of undulant fever. *Brit. med. J.* **1930**, Nr 3642, 679.
- WILTSCHKE: Ein Fall von Infektion mit *Bacillus BANG*. *Wien. klin. Wschr.* **1929**, 686.
- WISHART and GIBSON: Note on a further case of undulant (*Br. abortus*) fever occurring in Scotland. *Brit. med. J.* **1930**, Nr 3618, 860.
- WITTE: Beitrag zur Infektion des Bullen mit BANGschen Abortusbacillen. *Arch. Tierheilk.* **61**, 128 (1930).
- Über die Verwertbarkeit der neuen MEINICKE-Klärungsreaktion für die Diagnose des infektiösen Abortus. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1931**, 841.
- WOHLWILL: Sektionsfall von BANGscher Krankheit. *Ber. ärztl. Ver. Hamburg*, 8. März 1932. *Ref. Dtsch. med. Wschr.* **58**, 914 (1932).
- Zur pathologischen Anatomie der BANG-Erkrankung des Menschen. *Virchows Arch.* **236**, 141 (1932).
- WOLTER: BANGsche Krankheit beim Menschen (*Febris undulans* BANG) und Mittelmeer-Malta-Fieber. *Würzburg. Abh.* **27**, H. 5 (1931).
- ZACH: Ein Fall von BANG-Infektion beim Menschen in der tschechoslowakischen Republik. *Prag. Arch. Tiermed.* **9**, 213 (1929).
- ZAMNIT and DEBONO: Immunisation of the maltese goat by means of cutaneous vaccination. *Lancet* **1930**, 1343.
- ZANZUCCHI: Sulla conservazione della vitalità e della virulenza nelle vaccine del B. di BANG. *Giorn. Clin. med.* **10**, 514 (1929).
- ZDRODOWSKI: Études sur la fièvre ondulante en Azerbaidjan. *Ann. Inst. Pasteur* **45**, 768 (1930).
- ZELLER: Ätiologie und Prophylaxe der Brucellosen. Abortus und Melitensis. Übertragung auf den Menschen. Bericht, erstattet für die Beratungen des Internationalen Tierseuchenamtes in Paris vom 12.—16. Mai 1931. *Berl. tierärztl. Wschr.* **47**, 565 (1931).
- ZUCCOLA: Due casi di spondilite melitococcia. *Gazz. Osp.* **49**, 28 (1928).
- ZWICK u. WEDEMANN: Untersuchungen über den Abortus *Bacillus*. *Arb. Reichsges.dh.amt* **43**, 130 (1913).

VI. Die Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken.

Von

H. GROSS-Hildesheim¹.

Mit 10 Abbildungen im Text und auf 3 Tafeln.

Inhalt.

	Seite
I. Die Einteilung der Staphylokokken	517
II. Die biologischen Eigenschaften der lebenden Staphylokokken	519
1. Farbstoffbildung	519
2. Hämolysebildung	520
3. Plasmakoagulierung	521
4. Milchgerinnung	523
5. Proteolytische, kollolytische und lipolytische Fermentwirkungen	524
6. Das Verhalten der lebenden Staphylokokken im Tierkörper	525
7. Virulenz und Pathogenität der Staphylokokken	526
III. Die biologischen Eigenschaften der Kulturfiltratstoffe der Staphylokokken	529
1. Das Filtrathämolyse	530
2. Das Leukocidin	534
3. Das Hautgift	535
4. Das Staphylokokkentoxin	537
5. Der plasmakoagulierende Filtratstoff	539
6. Die Beziehungen der verschiedenen Kulturfiltratstoffe zueinander	543
IV. Die Immunitätsreaktionen, die von den lebenden Staphylokokken oder deren Kulturfiltraten im menschlichen und tierischen Körper hervorgerufen werden	546
1. Antihämolyse	548
2. Antileukocidin	550
3. Antinekrotoxin	551
4. Antitoxin	551
5. Die Beziehungen der Antikörperwirkungen zueinander	553
Schlußbetrachtung	555
Literatur	556

Neben den Pneumo- und Streptokokken, die wegen ihrer großen Bedeutung für die Ätiologie und Pathogenese verschiedener Infektionskrankheiten im letzten Jahrzehnt im Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses standen, haben von den Kugelbakterien auch die *Staphylokokken* besondere Aufmerksamkeit auf sich gelenkt. Obwohl erst die im Jahre 1927 im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS und UHLENHUTH erschienene Monographie von M. NEISSER die biologischen und immunbiologischen Eigenschaften der

¹ Leiter des Instituts für Diagnostik und experimentelle Medizin, Hildesheim; früher Abteilungsleiter des BEHRING-Instituts in Marburg.

Staphylokokken in ausgezeichneter Weise zur Darstellung bringt, so scheint es mir doch berechtigt, die Staphylokokken hinsichtlich ihres fermentativen und toxischen Verhaltens einer systematischen Bearbeitung zu unterziehen. Zudem ist eine Anzahl von Veröffentlichungen aus dem In- und Auslande erschienen, die sich mit diesem Fragenkomplex beschäftigen und es verdienen, in einer zusammenfassenden Abhandlung wiedergegeben zu werden.

Die enzymatischen und toxischen Eigenschaften der lebenden Staphylokokken und teilweise auch der aus Bouillon- oder Agarkulturen hergestellten keimfreien Filtrate sind bekanntlich dadurch charakterisiert, daß sie rote Blutzellen auflösen, Leukocyten zerstören, Gelatine verflüssigen, Milch und Blutplasma koagulieren, Eiterungen, Hautnekrosen und Organschädigungen erzeugen, Versuchstiere akut töten oder bei länger fortgesetzter Einwirkung kleinerer Giftmengen Marasmus der Tiere und amyloide Degeneration verursachen. Diese Erscheinungen werden auf die Wirksamkeit eines Hämolysins, eines Leukocidins, eines Labfermentes, einer Gelatinase, peptonisierender und tryptischer Fermente, eines Plasmagerinnungstoffes, eines Nekrosegiftes und eines echten Toxins zurückgeführt.

Eine Einteilung des hier zur Bearbeitung vorliegenden Stoffes ist somit dadurch gegeben, daß zunächst die Ferment- und Giftwirkungen der *lebenden* Staphylokokken, weiterhin diejenigen der *Kulturfiltrate* und dann die *Immunitätsreaktionen*, welche die verschiedenen Staphylokokkenfermente und Giftstoffe im menschlichen und tierischen Organismus auslösen, besprochen werden. Da auf Grund der biologischen Eigenschaften die Staphylokokken verschiedentlich in mehrere Gruppen eingeteilt werden, so sollen zunächst einmal an dieser Stelle die verschiedenen Einteilungsprinzipien aufgeführt werden.

I. Die Einteilung der Staphylokokken.

Eine genaue Identifizierung und damit zusammenhängend eine brauchbare Klassifizierung der Staphylokokken sind wie bei den übrigen Mikroorganismen nicht allein theoretisch, sondern auch klinisch-praktisch von Wichtigkeit. Nach den in den Kulturen bei Sauerstoffzutritt gebildeten Farbstoffen findet bekanntlich eine Einteilung in Aureus-, Citreus- und farblose Albusarten statt, während das Vorhandensein verschiedener Ferment- und Giftwirkungen als Kriterien für Virulenz und Pathogenität herangezogen wird. Eine Unterscheidung der Staphylokokken in pathogene und saprophytische Stämme besteht wohl nur dann zu Recht, wenn man der Ansicht ist, daß es sich hierbei um 2 große Gruppen mit konstanten Artmerkmalen handelt. Vertritt man dagegen die allgemein verbreitete Vorstellung, daß die Infektion mit Staphylokokken dadurch zustande kommt, daß die ubiquitären Keime bei besonders disponierten Individuen pathogene Eigenschaften annehmen, dann ist obiges Einteilungsprinzip von vornherein unhaltbar. DOLD kam auf Grund seiner umfangreichen und systematischen Untersuchungen über das Verhalten der verschiedensten Bakterienarten in der Haut von Kaninchen und Meerschweinchen hinsichtlich der Staphylokokken zu dem Ergebnis, daß gewisse Staphylokokkenerkrankungen durch besonders geartete, toxische Typen hervorgerufen würden. v. DARANYI teilt die Staphylokokken nach ihren biologischen Eigenschaften in drei Gruppen:

1. fermentlose, saprophytische Staphylokokken,
2. fermentbildende, saprophytische Staphylokokken,
3. parasitische Staphylokokken,

die außer ihrer hämolysierenden und milchgerinnenden Fähigkeit auch Citratblut koagulieren und bei Kaninchen Eiterungen in 2—4 Tagen verursachen. Eine Infektion soll nach Ansicht von DARANYI demnach auf zweierlei Weise geschehen können, entweder durch die Staphylokokken der 3. Gruppe oder häufiger durch die Hautstaphylokokken der 2. Gruppe. Die letzteren sollen aber nicht primär pathogen sein, sondern die eitererregenden Eigenschaften nur bei Gewebsdisposition in nekrotischem oder nekrobiotischem Gewebe erlangen. In diesem Falle sollen sie außer einer Virulenzsteigerung auch gewisse biologische Umwandlungen durchmachen und die Fähigkeit der Citratblutgerinnung erwerben.

NEISSER bezeichnet die pathogenen Aureusstaphylokokken als *Pyokokken* und versteht darunter Staphylokokkenstämme, die möglichst aus akuten, größeren menschlichen Krankheitsherden stammen, ein kleineres, rundes Korn von gleichmäßiger Größe zeigen, einen orangegelben Farbstoff bilden, Gelatine verflüssigen, Blutplasma koagulieren, Hämolysin bilden, durch ein spezifisches Pyokokkenserum stark agglutiniert werden und sich im Tierversuch als pathogen erweisen. Im Gegensatz hierzu werden die unzweifelhaft saprophytischen Staphylokokken *Saprokocken* genannt.

Wie man sich auch zu den verschiedenen Einteilungen stellen mag, fest steht jedenfalls die Tatsache, daß die aus akuten Eiterungsprozessen gezüchteten Staphylokokken eine ausgeprägte Gleichmäßigkeit in ihren mikroskopischen, kulturellen, fermentativen und tierpathogenen Eigenschaften zeigen, die den sog. saprophytischen Stämmen fehlen.

Unter Zugrundelegung der von DOLD für die bakteriologische Diagnostik empfohlenen Intracutanmethode bei Kaninchen oder Meerschweinchen und unter Berücksichtigung der hämolysierenden und plasmakoagulierenden Fähigkeiten wurde von H. GROSS eine Einteilung der Staphylokokken in folgende 3 Gruppen vorgeschlagen:

Gruppe I enthält solche Stämme, die auf der 5%igen Kaninchen- und Hammelblutagarplatte starke Hämolysen machen, lebend intracutan eingespritzt in der Kaninchenhaut große Nekrosen hervorrufen und Kaninchencitratplasma in 1—2 Stunden zur Koagulation bringen.

Gruppe II umfaßt diejenigen Stämme, die nur eine mittelstarke Hämolysen und mittelstarke Hautreaktionen (Rötungen, Infiltrate, aber keine Nekrosen) verursachen, jedoch Kaninchenblutplasma koagulieren.

Gruppe III schließt alle übrigen Staphylokokken ein, die weder Hämolysen noch nennenswerte Hautreaktionen, noch Plasmagerinnung bewirken.

Was nun das Vorkommen der verschiedenen Typen beim Menschen betrifft, so werden die Stämme der Gruppe I in erster Linie aus akuten Staphylokokken-erkrankungen der Haut und chirurgischen Staphylokokken (Karbunkel, Osteomyelitis u. a.) gezüchtet, die zumeist mit septisch-toxämischen Allgemeinerscheinungen einhergehen und lokal heftige Gewebsschädigungen machen. Diese Stämme zeichnen sich auch dadurch aus, daß sie in den Kulturen leicht und in großer Menge lösliche Giftstoffe bilden und im Organismus toxische Reaktionen hervorrufen.

Die II-Stämme finden sich ebenfalls in Eiterungsprozessen, die einen weniger heftigen, mehr subakuten oder chronischen Charakter haben und weniger starke Lokal- und Allgemeinerscheinungen zeigen. Ferner werden sie auch auf der Rachenschleimhaut bei Anginen und in Urinen von Cystitis- und Pyelitis-kranken nachgewiesen. Durch die Selbstimmunisierung des erkrankten Körpers sind diese Stämme in ihrem toxischen Verhalten mehr oder weniger abgeschwächt.

Die Stämme der Gruppe III entsprechen im großen und ganzen den Saprokokken von NEISSER.

Wir halten dieses Einteilungsprinzip der Staphylokokken insofern für vorteilhaft und empfehlenswert, als eine Identifizierung und Virulenzbestimmung der zu untersuchenden Kulturen mit Hilfe der erwähnten Methoden (Hämolyse, Plasmagerinnung und Intracutanversuch) in relativ kurzer Zeit möglich ist, und die Prüfungsbefunde recht gut mit der klinischen Pathogenität übereinstimmen.

II. Die biologischen Eigenschaften der lebenden Staphylokokken.

1. Farbstoffbildung.

Unter den Lebensäußerungen der Staphylokokken ist die Bildung von *Farbstoffen* bei Züchtung auf festen Nährböden ein charakteristisches Merkmal. Da jedoch die Arbeiten, die sich mit den Staphylokokkenpigmenten beschäftigen, durchweg älteren Datums sind und in der Monographie von M. NEISSER weitgehende Berücksichtigung gefunden haben, so sei hier nur das Wesentlichste mitgeteilt. Von besonderer Bedeutung für die Farbstoffentstehung sind naturgemäß die Bedingungen der Kulturzüchtung, der Gehalt der Nährmedien an Kohlehydraten und bestimmten Mineralsalzen, vor allem aber an freiem Sauerstoff. Während unter Sauerstoffabschluß kein Farbstoff gebildet wird, findet in reiner Sauerstoffatmosphäre eine sehr reichliche Farbstoffproduktion statt. Nach den Untersuchungen von PFEFFER vermögen die Farbstoffe ähnlich wie das Hämoglobin Sauerstoff locker zu binden und stellen dadurch für die Bakterienzelle eine Sauerstoffreserve dar. BECK und SCHULTZ fanden, daß die Farbstoffbildung in jedem monochromatischen Lichte stattfindet, daß dieselbe aber bei direkter Sonnenbelichtung ausbleibt und bei dauernder Dunkelheit geschädigt wird, so daß das diffuse Tageslicht die günstigsten Bedingungen schafft. Ferner ist die Pigmentbildung auch von der Temperatur abhängig, bei der die Kulturen aufbewahrt werden; von WURTZ wurde als die geeignetste Temperatur 20—22° C. angegeben. Auf die Beziehungen der Farbstoffbildung zur Pathogenität wurde besonders von NOGUCHI hingewiesen, insofern als die von ihm untersuchten Citreusstämmen teilweise und die Aureusstämmen immer aus pathologischen Prozessen stammten, während seine Aureus-albus- und Albus-cereus-Stämme stets Saprokokken waren. Mit NOGUCHI und den meisten anderen Autoren legen auch wir der Farbstoffbildung besondere Bedeutung bei.

Die Staphylokokken gehören nach der Einteilung von BELJERINCK zu den chromoparen Bakterien, die im Gegensatz zu den chromophoren und parachromophoren Farbstoffbildnern das Pigment als echtes Exkret ausscheiden. Dieses sammelt sich zwischen den Bakterienzellen an und diffundiert wegen

seiner Unlöslichkeit in Wasser nicht in den Nährboden (GALLEOTTI). Das Staphylokokkenpigment ist den im Pflanzen- und Tierreich weit verbreiteten Lipochromen zuzurechnen, den fettähnlichen Farbstoffen, die durch Zusatz von konzentrierter Schwefel- oder Salpetersäure blaugrün werden und durch Zugabe von Laugen einen Farbumschlag in orange bis rot zeigen (ZOPF, OVERBECK, v. SCHRÖTTER). Der Farbstoff ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Schwefelkohlenstoff, Benzol und Chloroform, unlöslich dagegen in Wasser (SCHNEIDER).

2. Hämolsinbildung.

Der Nachweis des Staphylokokkenhämolsins gelingt in der einfachsten und raschesten Weise auf der Blutagarplatte. Jedoch hängt der Grad der Hämolyse neben dem Hämolsinbildungsvermögen des betreffenden Stammes besonders noch von der Blutart und der zugesetzten Blutmenge ab, worauf früher bereits von NEISSER und NÖGGERATH und letzthin auch von DARANYI und GROSS hingewiesen wurde. Kaninchenblut ist am leichtesten, Menschen- und Pferdeblut sind schwerer hämolysierbar. Unter Blutagar sind Agarnährböden zu verstehen, die mit einer bestimmten Menge gewaschener Blutzellen von Menschen oder Tieren versetzt, dann getrocknet und beimpft werden. Bei Verwendung nicht gewaschenen Blutes können wegen des oft sehr hohen Gehaltes der verschiedenen Blutarten an Antihämolsinen falsche Resultate erzielt werden (NEISSER). Auch spielt die Bebrütungszeit für den Hämolyseeffekt eine große Rolle; wir haben deshalb prinzipiell nur die Befunde nach 24stündigem Brutschrankaufenthalt (37° C.) bewertet und Agarplatten mit einem 5%igen Kaninchen- oder Hammelblutzusatz verwendet. Daß die Plattenhämolyse tatsächlich durch das Staphylokokkenhämolsin hervorgerufen wird, konnte NÖGGERATH dadurch beweisen, daß er durch Zugabe von Antihämolsin das Hämolsin zu neutralisieren vermochte.

Neuerdings wird dem Phänomen der „Staphylokokkenhämophagie“ nach L. MUELLER größere Beachtung geschenkt. MUELLER fand nämlich, daß bei Aussaat von hämolytischen Staphylokokken auf bluthaltigen Gelatinenährböden einmal um die Staphylokokkenkolonien herum die bekannten hämolytischen Höfe entstehen, außerdem aber diffus verteilte, scharf umgrenzte, verschieden große Aufhellungen von glasig hyalinem Charakter auftreten. Diese „tacheartigen“ Gebilde weisen im Gegensatz zu den hämolytischen Höfen keinerlei Beziehungen zu den Staphylokokkenkolonien auf und können sich weit außerhalb des Bereiches der Kolonien entwickeln. Von entscheidender Bedeutung für das Zustandekommen der Hämophagie ist die Anwesenheit von Serum, die bloße Gegenwart von Blutkörperchen genügt nicht. Die Hämophagie läßt sich nach Untersuchungen von GREGOIRE nur durch Beimpfen der Blutgelatine mit hämolytischen Staphylokokken sonst durch keine anderen Keime erzeugen. Auch kann das Phänomen nur durch Zusatz von Menschenblutserum, nicht aber durch Seren von Tieren wie Kaninchen-, Pferde- und Hammelserum ausgelöst werden. MUELLER, GRÉGOIRE und andere Autoren schließen daraus, daß die durch die Staphylokokken hervorgerufene Hämolyse nicht allein durch die Bakterien verursacht wird, sondern noch eines thermolabilen, filtrierbaren Stoffes, eines Bestandteiles des normalen Menschenblutes bedarf. Das betreffende Agens soll konstant in den Seren Erwachsener, nicht bei Neugeborenen

vorkommen. Ferner findet es sich in den eiweißreichen Exsudaten in konzentrierter Form. Bei der Untersuchung der hämophagischen Partien der Blutgelatine wurde von GREGOIRE weder Urobilin noch Bilirubin gefunden, wohl aber Eisen in größerer Menge als in den nicht veränderten Nährbodenteilen. DORMAL konnte das spezifische Agens durch Zusatz von gemahlener Holzkohle, Infusorienerde oder Porzellanstaub zum Serum unwirksam machen, so daß die Hämophagie nach der Behandlung des Serums mit diesen Stoffen bei im übrigen gleichbleibenden Bedingungen nicht mehr eintrat. Auch MUELLER vermochte das spezifische Agens im menschlichen Serum durch verschiedene chemische Substanzen wie H_2CO_3 und Na_2HPO_4 zu fällen; die gefällten und wieder gelösten Präcipitate zeigten dieselben Eigenschaften wie das entsprechende Normalserum. Die Fähigkeit des menschlichen Serums, das Phänomen der Hämophagie in Kulturen hervortreten zu lassen, ist nach Untersuchungen von CUCCO bei verschiedenen Erkrankungen verschieden. Das Blut von Patienten mit Lungenphthise ergab stets positive, dasjenige von Diabetikern stets negative Reaktionen. Am häufigsten wurde ein positiver Befund bei Herzerkrankungen, Lues, Tumoren, Pneumonie und Bronchitiden erhoben.

Erwähnt sei noch die *Zonencyclohämolys*e der Staphylokokken auf Blutagar, die von TAKAMI, KORTENHAUS und anderen Autoren beschrieben wurde und sich darin äußert, daß um die Kolonien herum zunächst eine trübe Zone auftritt, an die sich dann nach außen eine hämolytische Zone anschließt. Durch peripheres Weiterschreiten der von den Bakterien gebildeten Hämolsine kommt es zum Auftreten konzentrischer Schichten. Höhere Temperaturen beschleunigen die Ringbildung, ohne jedoch auf deren Entstehung von Einfluß zu sein, während bei niederen Temperaturen die Hämolyse klarer hervortritt.

3. Plasmakoagulierung.

Zu den biologischen Eigenschaften der pyogenen Aureus-Staphylokokken gehört bekanntlich auch die Fähigkeit, das Blutplasma von Mensch und Tieren zur Gerinnung zu bringen. Diese plasmakoagulierende Wirkung der Staphylokokken wurde zuerst von MUCH im Jahre 1908 gefunden und einem spezifischen Ferment, der sog. *Staphylokinase* zugeschrieben. Die Bildung dieses Fermentes soll nach MUCH für die Aureus-Staphylokokken charakteristisch sein. Von Albusstämmen, Colibakterien, Strepto- und Pneumokokken, Proteus-, Anthrax- und FRIEDLÄNDER-Bacillen soll die Fermentreaktion nicht hervorgerufen werden. Nach Untersuchungen von DARANYI, CALISSANO, MOROZOVA u. a. zeigen nur aus Eiterungsprozessen gezüchtete Staphylokokken diese Fermentbildung, Haut- und Umgebungsstaphylokokken nicht. DARANYI hält daher die Plasma-gerinnung für die beste der Pathogenitätsprüfungsmethoden unter den Fermentreaktionen. H. GROSS konnte auf Grund seiner Versuche, die mit einer großen Zahl von Staphylokokken ausgeführt waren, einmal die Beobachtung MUCHs bestätigen, daß die Plasma-gerinnung eine für die pathogenen Staphylokokken typische Reaktion ist, fand aber in Übereinstimmung mit den Versuchsergebnissen von KLEINSCHMIDT und DARANYI, daß auch pyogene Albusstämme gelegentlich das Gerinnungsferment allerdings spärlicher und langsamer bilden können. Weiterhin empfiehlt er wie CALISSANO und MOROZOVA die Plasmakultur als eine geeignete und zuverlässige Methode zur Pathogenitätsprüfung von Staphylokokken.

Nach Untersuchungen von v. GONZENBACH und UEMURA ist die plasmagerinnende Eigenschaft der Staphylokokken nicht an den lebenden Kokkenleib gebunden, sondern auch durch Hitze abgetötete Kulturen vermögen — wenn auch im verminderten Maße — Oxalatplasma von Mensch, Kaninchen, Hammel und Ziege zu koagulieren. Diese Beobachtungen konnten durch eigene Versuche, bei denen durch Hitze geschädigte und abgetötete Staphylokokkenkochsalsuspensionen 24stündiger Agarkulturen in Menschen-, Kaninchen-, Pferde- und Hammelcitratblutplasma untersucht wurden, *nicht* bestätigt werden. Die Plasmareaktion war positiv in allen Fällen, wo auch nur wenige lebende Keime nachweisbar waren; durch Hitze abgetötete Staphylokokkenaufschwemmungen zeigten dagegen stets ein negatives Ergebnis.

Auch KEMKES konnte eine positive Plasmagerinnungsreaktion nur mit pyogenen Staphylokokken, dagegen nicht mit anderen Bakterienarten erzielen. Die Verbreitung der typischen pyogenen Staphylokokken soll jedoch größer sein, als vielfach angenommen wird, da auch eine größere Zahl von Umgebungstaphylokokken positiv reagierte.

Von DARANYI und GROSS wurde die Fermentwirkung zumeist in Kaninchen-citratblut geprüft, das folgendermaßen hergestellt wurde: Das Kaninchenblut wird durch Herzpunktion gewonnen und mit 2 oder höherprozentiger Natriumcitratlösung $\bar{a}\bar{a}$ gemischt. In 1 ccm dieses Citratblutes oder des reinen Citratplasmas wird dann eine Öse der eintägigen Staphylokokkenagarkultur gut verrieben. Die Resultate werden nach 1, 2, 3, 4 und 24stündigem Brutschrankaufenthalt (37° C.) abgelesen. Die Gerinnung tritt bei den pathogenen Staphylokokken meist nach 1—2 Stunden ein; nach weiteren 1—4 Tagen werden die Gerinnsel durch die fibrinolytische Wirkung der Staphylokokken wieder aufgelöst (MUCH, v. GONZENBACH und UEMURA).

Über das Verhalten der Staphylokokken in der Plasmakultur wurden von H. GROSS ausgedehnte Versuche angestellt. Er fand, daß die von den pyogenen Aureus-Staphylokokken hervorgerufene Plasmagerinnung bezüglich Zeit und Intensität sehr von dem hierzu verwandten Blutplasma (Mensch, Kaninchen, Pferd, Hammel, Ziege, Esel, Schwein und Rind) abhängig ist. In Kaninchenblut setzt der Gerinnungsprozeß am frühesten ein. Für den Verlauf und Ausfall der Staphylokinasereaktion ist die zugesetzte Keimzahl insofern von Bedeutung, als durch Einsaat geringer Keimmengen ($1/100$ bis $1/100\,000$ Öse) der zeitliche Ablauf der Reaktion stark beeinflußt wird. So trat im Kaninchenblutplasma nach Einsaat von $1/100$ Öse nach 2—3 Stunden, bei $1/1000$ Öse nach 5—6 Stunden und bei $1/10\,000$ Öse nach 20—36 Stunden Gerinnung auf. Bei einigen Stämmen trat noch bei Zugabe von $1/100\,000$ Öse nach 24 Stunden eine positive Gerinnungsreaktion ein. Hammelblutplasma wurde von einigen Staphylokokkenstämmen nach Einsaat von $1/100$ Öse, von anderen noch bei $1/10\,000$ Öse nach 24 Stunden zur Gerinnung gebracht. Im Pferdeblutplasma wurde nach Beimpfung des Plasmaröhrchens mit $1/100$ Öse nach 6 Stunden und bis $1/10\,000$ Öse nach 24—36 Stunden Plasmagerinnung beobachtet. Hieraus ist ersichtlich, wie wenig Keimmateriale zur Plasmakoagulation ausreichen kann.

Da die Differenz in der Gerinnungszeit bei Einsaat gleicher Keimmengen (eine Öse) gegebenenfalls auf wachstumshemmende Einflüsse der verschiedenen Plasmaarten beruhen könnte, wurde einen Tag altes Menschen-, Rinder-,

Hammel- und Pferdeblutplasma (1 ccm) mit einer Öse Staphylokokkenagar-kultur beimpft und in gewissen Zeitabständen die Zahl der lebenden Keime mit Hilfe des Plattenverfahrens bestimmt. In Pferdeblutplasma, in dem frühzeitig Gerinnung eintritt, ändert sich die Keimzahl bis zur Gerinnung nicht wesentlich. In Menschen-, Hammel- und Rinderblutplasma war während der ersten Stunden nach der Einsaat eine annähernde Konstanz der Keimzahl, dann aber eine progrediente Abnahme feststellbar, die beim Vergleich der nach etwa 2, 4, 36 und 48 Stunden nach der Beimpfung angelegten Platten deutlich zutage trat. Die das Wachstum der Staphylokokken hemmenden Eigenschaften verschiedener Plasmaarten dürften somit bewirken, daß derartiges Plasma von den Staphylokokken gar nicht oder schwächer und zeitlich später koaguliert wird.

Die pyogenen ALBUS-Staphylokokken zeigten in der Plasmakultur ein wechselndes Verhalten. Eine Anzahl von Albusstämmen machte im Plasma von Mensch, Pferd, Hammel und Rind bei verschiedenem Citratgehalt und verschieden hoher Keimzahl (1 Öse und 1 Agarröhrchen, sowie Mengen von 0,01—1,0 ccm einer Kochsalzsuspension) niemals Gerinnung. Einige hämolyisierende und nekrotisierende Albusstämme dagegen zeigten in den verschiedenen Plasmaarten nach 24 Stunden eine teilweise oder völlige Gerinnung.

Auf eine Mitteilung von LUSENA hin, der in gewissen Typhuskulturen eine koagulierende Wirkung auf entkalktes Blutplasma beobachten konnte und auch bei anderen Keimen ein ausgesprochenes Koagulationsvermögen fand, habe ich nochmals eine größere Anzahl verschiedener Bakterienarten (Strepto-, Gono-, Pneumo- und Meningokokken, Typhus-, Paratyphus-, Dysenterie-, Diphtherie-, Influenza-, Keuchhusten-, Pyocyaneus- und Proteusbacillen) in Kaninchen-citratplasma untersucht und bei allen Bakterien ein *negatives* Verhalten gefunden.

Ob es sich nun beim Zustandekommen der Gerinnung um eine von den Staphylokokken gebildete „Kinase“ ähnlich der Thrombokinase handelt, ist meines Erachtens sehr unwahrscheinlich. GRATIA hält die Staphylokokken- und die Thrombingerinnung für etwas grundsätzlich Verschiedenes. Nach LUSENA soll jedoch das Staphylokokkenferment Kennzeichen aufweisen, die ihm eher mit Thrombin gemeinsam sind als mit einer Kinase, während BOSHAMER die Eiweißkoagulierung als einen rein kolloid-chemischen Vorgang betrachtet. Obwohl daher die die Plasmagerinnung bedingende Ursache noch nicht geklärt ist, muß doch nach den bisherigen Erfahrungen und den eigenen umfangreichen Versuchen die Tatsache als feststehend angesehen werden, *daß die Citratblutgerinnung eine für die lebenden Staphylokokken charakteristische Reaktion ist und in weitem Maße eine Einteilung in pathogene und apathogene Staphylokokken gestattet.*

4. Milchgerinnung.

Während die älteren Autoren wie GÜNTHER, KRUSE, DUFLOCQ, GORDON, BERGEYS, AMERSBACH u. a. die Milchgerinnung als ein konstantes Merkmal der Staphylokokken in ihren Arbeiten anführen und während neuerdings wieder DARANYI auf die Milchkoagulation als wichtiges Differenzierungsmittel der Staphylokokken besonderen Wert legt, wird dieselbe von NEISSER und GROSS als Virulenzprüfungsmethode abgelehnt.

Der Grund für die sich häufig widersprechende Beurteilung der Milchkoagulierung und die Ursache für die Unstimmigkeit der Beobachtungen und

Befunde der verschiedenen Autoren ist meines Erachtens darauf zurückzuführen, daß die verwendeten Milchsäurenährböden in ihrer Zusammensetzung Schwankungen unterliegen, die auf Änderungen der p_H oder auch auf Unsterilität der Nährböden zurückzuführen sind. Da die Staphylokokken einerseits aus Milchsäure Milchsäure bilden und damit Ausfällung des Caseins bewirken, andererseits aber auch ein Labferment bilden, das bei amphoterer Reaktion ebenfalls Milch zur Gerinnung bringt, dessen Wirkung dann durch Säurespuren noch begünstigt wird, so ist oft schwer zu entscheiden, ob die Milchkoagulierung eine Lab- oder Säurewirkung oder eine Kombination beider ist (KRUSE). Mit Recht weist NEISSER darauf hin, für die Prüfung der Staphylokokken auf ihre milchkoagulierenden Eigenschaften einheitliche Milchnährböden zu benutzen und empfiehlt sterile Büchsenmilch für diese Zwecke.

5. Proteolytische, kollolytische und lipolytische Fermentwirkungen.

Diese Eigenschaften der lebenden Staphylokokken seien hier nur der Vollständigkeit halber kurz mit erwähnt, da nur wenig neuere Forschungsergebnisse hierüber vorliegen.

Der Nachweis der *eiweißlösenden Wirkung* der pathogenen Staphylokokkenstämme gelingt wohl am einfachsten auf der von BEIJERINCK angegebenen Serumplatte, auf der man häufig schon nach eintägigem Wachstum deutlich helle Zonen um den Impfstich feststellen kann. Auf Löffler Serum zeigt sich nach 1—2tägiger Bebrütung Erweichung und nach etwa 10—14 Tagen Verflüssigung. Wir studierten die proteolytischen Eigenschaften der Staphylokokken in Bouillonkulturen, in die Klümpchen von Hammelfibrin eingelegt wurden. Die Auflösung der Fibrinstückchen begann in der Regel nach 2—3tägigem Brutschrankaufenthalt und wurde nach weiteren 10—14 Tagen vollständig. Diese Beobachtungen sind insofern interessant, als sie eine Erklärung für die bei gewissen Staphylokokkenkrankungen (Karbunkel, Phlegmone u. ä.) auftretenden starken Schädigungen und Einschmelzungen des Gewebes geben können. Auch tritt in Milch, die durch Staphylokokken geronnen ist, in einer Reihe von Fällen wiederum eine gewisse Verdauung des Koagulums ein. Eine Zerlegung des Eiweißmoleküls soll nach Untersuchungen von LÜBBERT nicht weiter als bis zum Pepton stattfinden, während EMMERLING bei der Eiweißzersetzung Amine entstehen sah. Sauerstoffanwesenheit scheint nach Untersuchungen von NEISSER für die Entstehung des Fermentes erforderlich und dauernde Luftzufuhr besonders vorteilhaft zu sein.

Von den *kollolytischen* Eigenschaften der Staphylokokken kann man sich durch die Gelatineschichtkultur überzeugen. Hierin findet Wachstum im Verlauf des ganzen Impfstiches statt. Nach ein oder mehreren Tagen beginnt eine von oben nach unten zu fortschreitende sackförmige Verflüssigung der Gelatine. Auf der Gelatineplatte entstehen zuerst kleine gelbe Punkte im Zentrum der Verflüssigungszone, die dann zu kreisrunden flachen Dellen mit scharfem, manchmal erhaben erscheinendem Rande und mit flüssigem klaren Inhalt werden.

Die Ansichten über das Fettzersetzungsvermögen der Staphylokokken sind geteilter Natur. Während nach den Untersuchungen von LÜBBERT Fett nicht

zersetzt wird, fanden EIJKMANN, MICHAELIS und NAKAHARA lipolytische Eigenschaften der Staphylokokken, die sie einem thermostabilen Ferment zuschreiben. Im Gegensatz hierzu fand MACCO die aus Tributyrin spaltende Lipase thermolabil.

6. Das Verhalten der lebenden Staphylokokken im Tierkörper.

Obwohl in der oft zitierten Monographie von M. NEISSER im Handbuch von KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH über das Verhalten der in den menschlichen und tierischen Organismus eingedrungenen oder künstlich hineingebrachten Staphylokokken und über die hierdurch ausgelösten Reaktionserscheinungen ausführliche Angaben gemacht sind, so scheint es doch zweckmäßig unter Berücksichtigung der neueren Literatur die wesentlichsten und wichtigsten Beobachtungen — soweit sie in den Rahmen der vorliegenden Arbeit hineinpassen — zur Darstellung zu bringen.

Das klassische Versuchstier für Staphylokokken ist das Kaninchen und die klassische Applikationsart ist die intravenöse Einspritzung (NEISSER). Es seien daher zunächst die klinischen sowie die pathologisch-anatomischen Befunde der auf dem Blutwege erfolgten experimentellen Infektion bei Kaninchen besprochen. Diese sind natürlich im einzelnen weitgehend von individuellen und dispositionellen Faktoren der Versuchstiere sowie von der Pathogenität und dem Virulenzgrade des verwendeten Stammes abhängig. So konnten DUDGEON und GOADBY bei einer relativen Immunität der Tiere keine Veränderungen an den Leukocyten und Blutplättchen feststellen, sie fanden aber, wenn die Erreger die Oberhand gewannen, eine starke Leukocytose und eine Vermehrung der Thrombocyten. Nach Untersuchungen von GIVIA gibt es bei Kaninchen nach Infektionen mit pyogenen Staphylokokken kein typisches, sich gleichbleibendes Blutbild. Die prozentuale Zusammensetzung der weißen Blutzellen zeigt starke Schwankungen und ist abhängig von der Schwere, nicht von der Art der Infektion. Nach intravenöser Einspritzung von lebenden oder durch Hitze abgetöteten Staphylokokken erfolgt bei Kaninchen ähnlich wie nach Einverleibung von Tusche oder kolloidalem Silber eine Anhäufung von polymorphkernigen Leukocyten im Lungenkreislauf. Die Staphylokokken werden zunächst fast sämtlich in den Lungencapillaren zurückgehalten und innerhalb von 5 Minuten von den Leukocyten aufgenommen; später finden sich die Keime auch in anderen Organen von den Leukocyten und in der Leber von den KUPFFERSchen Sternzellen phagocytiert.

Fast regelmäßig rufen die Staphylokokken Nierenveränderungen hervor (HÄMAELÄINEN, CHRIST u. a.). Die Infektion des Nierenbeckens erfolgt von Kokkenablagerungen in den venösen Capillarnetzen der Rindenmarkgrenze, des Markes und der Nierenpapillen. Auch Nierenbeckenvereiterungen werden gefunden. Es können Endokarditis, Myokarditis, eitrige Mediastinitis und Perikarditis entstehen. Gelenkentzündungen, Muskelabscesse, Osteomyelitis und Periostitis werden ebenfalls beobachtet. Erscheinungen am Nervensystem: zeigen sich als Pachy- und Leptomeningitis. Da außer den Lungen-, Herz- und Nierencapillaren auch die großen Gefäße der Leber und Milz oft vollgepfropft von Kokkenherden sind, können sich auch in diesen Organen Entzündungen, Eiterungen und Nekrosen bilden.

Eine Einspritzung lebender Staphylokokken in die Gelenke hat nach LÜBBERT Gelenkvereiterung, in bestimmte Teile des Auges Entzündungen, Geschwürsbildung und Panophthalmie zur Folge (ASENFELD, ANDOGSKI, SALOWIEFF u. a.). Eine besondere Bedeutung hat die von DOLD ausgearbeitete intracutane Impfmethode bei Kaninchen und Meerschweinchen für die Virulenzprüfung und die Typeneinteilung der Staphylokokken erlangt. Nach dem Ausfall der Gewebsreaktionen, die als Rötung, Infiltration, Eiterung und Nekrose auftreten können, lassen sich die toxischen von den weniger- und nichttoxischen Stämmen leicht abtrennen. Eine Auswahl der Staphylokokkenstämme nach diesem Gesichtspunkt zu treffen ist einerseits für die Impfstoffbereitung und andererseits für die Toxingewinnung von großem praktischen Interesse. Da die stark nekrotisierenden Stämme bekanntlich sehr leicht und in großer Menge lösliche Giftstoffe produzieren, lösen sie bei subcutaner Application häufig starke Lokalreaktionen aus und sind daher für die Herstellung von Vaccinen weniger geeignet.

Da der *Mensch* für Staphylokokken empfindlicher ist als die meisten Versuchstiere, so lassen sich künstlich lokale Eiterungen in Form von Abscessen, Panaritien und Phlegmonen durch subcutane Injektionen oder Einreibungen in die Haut leicht hervorrufen. Einen Überblick über die durch die Staphylokokken verursachten Hauterkrankungen beim Menschen gibt eine Arbeit von BARBERG, der neben Furunkel, Karbunkel, Acne und Sycosis, Hydradenitis, Granuloma pyogenicum, Dermatitis infectiosa eccematoides, Pemphigus neonatorum, Akrodermatitis continua, Onychia und Paronychia als typische Staphylokokkenerkrankungen aufführt. Über einen Fall von Staphylokokken-Septikämie mit tödlichem Ausgang berichteten ROUSLACROIX und GIRAUD. Sie fanden bei der Autopsie eine Endokarditis mit Lokalisation auf den Klappen, ferner Nierenabscesse und Leberdegeneration. Der aus dem Blute herausgezüchtete Keim erwies sich für Kaninchen stark virulent mit besonderer Affinität für die Leber. RYLE stellt die Forderung auf, die Staphylokokkeninfektion mit allen Folgezuständen und Komplikationen als ein einheitliches Krankheitsbild zu betrachten und zu behandeln ebenso wie den Typhus oder die Pneumonie. In fast allen Fällen von diffuser Staphylokokkeninfektion liegt der Primärherd in der Haut, viel seltener bilden die Schleimhäute die Eintrittspforte. Es folgen Fieberperioden häufig mit Bakteriämie oder Septikämie mit oder nur selten ohne metastatische Herde. Bei Kindern ist die häufigste Metastase die Osteomyelitis, bei Erwachsenen der Nieren- oder paranephritische Absceß. Daneben kommen Metastasen in der Prostata und den Muskeln, bei schwer septischen Fällen häufig multiple Abscesse in den Lungen, seltener im Gehirn und Wirbelkörper vor.

7. Virulenz und Pathogenität der Staphylokokken.

Als Kriterium für die Virulenz und Pathogenität der Staphylokokken dient die Ferment- und Giftproduktion. Eine Virulenzprüfung der Staphylokokken wird daher meistens auf Grund ihrer hämolysierenden Fähigkeiten, der Gelatineverflüssigung, der Milch- und Plasmagerinnung, sowie der Agglutination und des Tierversuches vorgenommen. Jedoch werden die einzelnen Methoden hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit und ihres Wertes ganz verschieden beurteilt und in der Literatur finden sich häufig entgegengesetzte Angaben. So soll nach DARANYI die *Milchgerinnung* für die Virulenzprüfung der Staphylokokken

besser brauchbar sein als die Gelatineverflüssigung. Denn in seinen Versuchen gaben Umgebungsstaphylokokken, die auf der 2%igen Kaninchenblutagarplatte keine Hämolyse zeigten, auch keine Milchgerinnung, während Staphylokokken aus Eiterungsprozessen fast ausnahmslos meist in den ersten 3 Tagen Milch koagulierten. Hämolisierende Haut- und Umgebungsstaphylokokken machten ungefähr zur Hälfte erst nach 3—7 Tagen Milchgerinnung. In eigenen Versuchen konnten diese Gesetzmäßigkeiten nicht festgestellt werden. Die pyogenen Staphylokokken zeigten in der Milchkultur ein sehr wechselndes Verhalten. Die Stämme, die von einem chronischen Furunkel und einem Pleuraempyem gezüchtet waren und erst nach 4 Tagen leichte Gelatineverflüssigung zeigten, hatten die Milch nach 14 Tagen noch nicht koaguliert. Ein Stamm aus einem Schweißdrüsenabsceß, der Gelatine nach 1 Tage leicht verflüssigte, ließ die Milch unverändert. Bei mehreren anderen hämolysierenden Staphylokokken trat die Milchgerinnung erst nach 6—8 Tagen auf. Einige wenige Stämme brachten die Milch bereits nach 2—3 Tagen zur Gerinnung, unter anderem ein Stamm, der aus einer alten Kriegsverletzung gezüchtet war und auf der Menschen- und Pferdeblutagarplatte keine, auf der Kaninchenblutagarplatte nur schwache Hämolyse hervorrief. Von den saprophytischen Staphylokokkenstämmen zeigte ein Teil keine Milchkoagulation, einige brachten die Milch in 3—12 Tagen zur Gerinnung. In Übereinstimmung mit den Mitteilungen von NEISSER, PASSET, LEHMANN, NEUMANN u. a. wurde somit festgestellt, daß die pyogenen Staphylokokken zwar innerhalb von 1—8 Tagen die Milch zu koagulieren vermögen, daß aber *keine bestimmten Gesetzmäßigkeiten zwischen ihrem Verhalten in der Milchkultur und ihrer klinischen Pathogenität bestehen*. Von Wichtigkeit ist besonders bei derartigen Untersuchungen Milchnährböden von konstanter Zusammensetzung zu verwenden, worauf wir schon an anderer Stelle hingewiesen haben; vielleicht lassen sich dann einheitlichere Resultate erzielen.

Nach ROSENBACH, FERMI u. a. Autoren soll die Intensität der *Gelatineverflüssigung* ungefähr der Pathogenität der Staphylokokken parallel gehen. In ausgedehnten Versuchen konnte nun GROSS feststellen, daß alle aus akuten Eiterungsprozessen stammenden Staphylokokkenstämmen bereits nach 1 Tage beginnende Verflüssigung zeigten, die im Verlaufe von weiteren 3—4 Tagen zur vollständigen Verflüssigung führte. Bei einigen aus Fällen von chronischer Osteomyelitis und Gallenblasenempyem heraus gezüchteten Staphylokokken war nach 8 Tagen keine Verflüssigung eingetreten. Dieselben Stämme zeigten auch auf der Kaninchenblutagarplatte nur schwache Hämolyse. Die von einem Pleuraempyem, chronischem Furunkel und chronischem Oberarmabsceß stammenden Staphylokokken machten erst nach 4 Tagen leichte Gelatineverflüssigung. Von den saprophytischen Stämmen bewirkte die Mehrzahl auch nach 14 Tagen keine Verflüssigung, einige nach 8—10 Tagen beginnende oder schwache Verflüssigung. Es besteht also ein *gewisser Parallelismus in der Intensität der Gelatineverflüssigung mit der Pathogenität der Staphylokokken*, wenn man nur die Befunde der ersten Tage nach der Beimpfung (1.—6. Tag) und nur diejenigen pyogenen Staphylokokken berücksichtigt, die aus akuten Eiterungen gezüchtet sind. Die aus chronischen pyogenen Prozessen stammenden Keime zeigen meistens ein weniger eindeutiges Verhalten in der Gelatinekultur.

Daß die *Plasmakoagulierung* als eine sehr geeignete und brauchbare Methode zur Pathogenitätsprüfung von Staphylokokken weitgehende Anerkennung

gefunden hat, wurde verschiedentlich betont, so daß an dieser Stelle hierauf nicht mehr näher eingegangen zu werden braucht.

Großer Wert wurde früher auch den Befunden der *Agglutinationsreaktionen* in Bezug auf die Trennung der Staphylokokken in pathogene und apathogene Stämme beigelegt. Denn nach den Untersuchungen von KOLLE und OTTO, FRÄNKEL und BAUMANN, KLOPSTOCK und BOCKENHEIMER soll ein mit pyogenen Staphylokokken hergestelltes Serum nur die pyogenen Stämme agglutinieren, die saprophytischen entweder gar nicht oder nur schwach. Wir haben diese Versuche einer Nachprüfung unterzogen und verwandten für diese Zwecke Immunsera, die von Kaninchen durch Vorbehandlung mit mehreren pyogenen Staphylokokkenstämmen gewonnen waren. Die Sera einiger Tiere zeigten gegenüber den zur Serumgewinnung benutzten Stämmen einen Agglutinationstiter von 1 : 12 800. Die Ablesung erfolgte nach 4stündigem Brutschrankaufenthalt bei 37° C. Bei der Durchprüfung einer größeren Zahl pathogener und saprophytischer Stämme wurden bei den pathogenen Staphylokokken Titerwerte von 1 : 100 bis 1 : 12 800 gefunden; einige zeigten überhaupt keine Agglutination. Die am stärksten agglutinablen Stämme stammten aus akuten Eiterungsprozessen. Jedoch waren im allgemeinen keine Regelmäßigkeiten zwischen dem Agglutinationstiter und der klinischen Pathogenität des Stammes feststellbar. Auch einige saprophytische Staphylokokkenstämmen wurden von den Seren in eine Höhe von 1 : 3200 bis 1 : 6400 agglutiniert. *Sichere Resultate liefert somit die Agglutinationsreaktion für die Frage der Pathogenität nicht*, worauf auch schon früher von KOCH hingewiesen wurde.

Von den verschiedenen Methoden der *Tierimpfung* zum Zwecke der Virulenzprüfung der Staphylokokken ist das von H. DOLD ausgearbeitete Verfahren der Einspritzung lebender Keime in die Kaninchen- oder Meerschweinchenhaut sehr brauchbar und empfehlenswert (GROSS, MOROZOVA). Die Technik des Versuches gestaltet sich folgendermaßen: Die 24stündigen Agarkulturen werden mit etwa 3—4 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, der Keimgehalt der Suspension mit Hilfe des Turbidocolorimeters ermittelt und die Aufschwemmung dann soweit verdünnt, daß in 1 ccm 5 Milliarden Keime enthalten sind. Von den Bakteriensuspensionen werden Meerschweinchen 0,5 ccm und Kaninchen 0,2 ccm intracutan injiziert. Zu beachten ist, daß die Abschwemmung der Kulturen, die Ermittlung der Keimzahl, die Vornahme der Verdünnung und die Injektion möglichst rasch erfolgen, um ein Absterben und Auslaugen der Keime in der Kochsalzlösung zu verhindern. Die pyogenen Staphylokokkenstämmen verursachen nun alle innerhalb von 1—3 Tagen nach der Injektion in der Kaninchen- oder Meerschweinchenhaut große Rötungen, Infiltrationen und evtl. Nekrosen, allerdings mit graduellem Unterschied, während die saprophytischen Stämme niemals Nekrosen, höchstens nur kleine Rötungen und Infiltrate hervorrufen, die sich aber bald zurück bilden. Es besteht nach den bisherigen Erfahrungen somit ein *weitgehender Parallelismus zwischen der klinischen Pathogenität der Stämme und der durch sie in der Kaninchen- oder Meerschweinchenhaut hervorgerufenen Reaktionserscheinungen*, und andererseits findet sich auch eine *gute Übereinstimmung der Befunde der Intracutanmethode mit denen der Fermentreaktionen*. Als geeignete und gut brauchbare Virulenzprüfungsmethoden für Staphylokokken haben sich daher von den Fermentreaktionen die Plasmagerinnung, Hämolyse evtl. auch Gelatineverflüssigung

und als biologische Methode (Tierversuch) die von DOLD angegebene Intracutanmethode bei Kaninchen oder Meerschweinchen erwiesen, da diese Reaktionen am besten mit der klinischen Pathogenität übereinstimmen und auch in relativ kurzer Zeit ein Urteil ermöglichen. Weiterhin kann unter Berücksichtigung der gewebshistologischen Reaktionsformen einerseits und der Resultate der Fermentreaktionen andererseits eine Einteilung der Staphylokokken in die von GROSS vorgeschlagenen und Eingangs erwähnten drei Gruppen vorgenommen werden.

Über die Virulenzhaltung und Virulenzsteigerung der Staphylokokken durch Tierversuche berichten Arbeiten von TERNI, BURGINSKY, v. D. VELDE, v. LINGELSHEIM, KOCH, WOLFF u. a., auf die hier verwiesen sei. PINNER und VOLDRICH gelang es apathogene Albus-, Citreus- und Roseus-Staphylokokken spontan in reiner Form von den pathogenen Aureusstaphylokokken abzuspalten. Diese Umwandlung wurde begünstigt 1. durch Züchtung von Aureusstaphylokokken in Nährbouillon, die einen Zusatz von 5—10% tuberkulösen Pleuraexsudates oder von agglutinierendem Aureusantiserum enthielt, und 2. durch Tierpassage in normalen, nicht vorbehandelten Kaninchen. Die abgespaltenen Stämme unterschieden sich deutlich von ihrem Mutterstamm durch ihre Pigmentbildung, Wachstumsintensität, Virulenz, Hämolyse- und Alkalibildung, Agglutinabilität, Fermentaktivität, immunisierenden Eigenschaften und Empfindlichkeit gegenüber Bakteriophagen. Eine Umwandlung von Albus- in Aureusstaphylokokken gelang nur bei Züchtung von Albuskolonien in unverdünntem agglutinierendem Antialbusserum, nicht durch Tierpassagen oder Änderungen des Nährbodens. Zwischen den Aureus- und Albus-Stämmen soll nach Ansicht der Verfasser eine ähnliche Verwandtschaft bestehen wie zwischen den S- und R-Stämmen anderer Bakterienarten.

III. Die biologischen Eigenschaften der Kulturfiltratstoffe der Staphylokokken.

Die im vorigen Abschnitt näher beschriebenen biologischen Eigenschaften der *lebenden* Staphylokokken lassen sich auch zum Teil in den keimfreien Staphylokokkenkulturfiltraten bestimmter Stämme nachweisen. So besitzen bekanntlich gewisse Staphylokokkenfiltrate, sei es, daß sie aus Bouillon- oder Agarkulturen hergestellt sind, die Fähigkeit rote Blutzellen aufzulösen, Leukocyten zu zerstören, Blutplasma zu koagulieren, Hautnekrosen und Organschädigungen zu erzeugen, Versuchstiere akut zu töten oder bei länger fortgesetzter Einwirkung kleinerer Filtratmengen Marasmus der Tiere und amyloide Degeneration zu verursachen. Diese Filtrateigenschaften werden auf die Wirksamkeit eines Hämolytins, eines Leukocidins, eines Plasmagerinnungsfalles, eines Nekrosegiftes und eines echten Toxins zurückgeführt. Die Frage aber, ob die *verschiedenen* Filtrateigenschaften an das Vorhandensein auch *verschiedener* toxischer Filtratstoffe gebunden sind, wie NEISSER und JULIA T. PARKER annehmen, oder ob es sich hierbei um die Auswirkung einer *antigenen* Substanz handelt, wie von GROSS und BURNET auf Grund ihrer Versuchsergebnisse behauptet wird, soll später genauer erörtert werden. Zunächst sei einmal über die Bildung und den Nachweis der verschiedenen „Filtratstoffe“, wie sie in der Literatur benannt werden, und daran anschließend über deren wechselseitigen Beziehungen zueinander ausführlicher berichtet.

1. Das Filtrathämolysin.

Das spezifische Häm- oder Staphylolysin ist durch seine blutlösende Wirkung, seine Inaktivierbarkeit bei 56° und durch seine Neutralisierung mit Hilfe eines spezifischen Antihämolysins charakterisiert (KRAUS, NEISSER und WECHSBERG). Die hämolysierenden Filtrate haben außerdem noch die Fähigkeit, auf rote Blutzellen agglomerierend zu wirken (LUDWIG, WEICHARDT). Die Agglomeration äußert sich in einem Verkleben der Erythrocyten, die wie eine feste Scheibe am Boden der Reagenzröhrchen liegen und erst bei stärkerem Aufschütteln zerfallen; die Röhrchen zeigen dabei eine partielle Hämolyse. Zwischen beiden Stoffen bestehen jedoch nur quantitative Unterschiede, da niemals Agglomeration auftritt, wo nicht größere Filtratmengen Hämolyse hervorrufen, und andererseits nie Hämolyse, wo nicht auch Agglomeration zu beobachten gewesen wäre. Auch werden die hämolysierenden und agglomerisierenden Eigenschaften eines Filtrates durch dieselben Hitzegrade zerstört, und ein Antihämolysin vermag die Agglomeration in gleicher Weise wie die Hämolyse aufzuheben. Der Nachweis des Filtrathämolysins geschieht bekanntlich in der Weise, daß fallende Mengen (1,0—0,0001 ccm) des lysinhaltigen Filtrates mit 1 ccm 1% oder auch 5%iger Aufschwemmung von mit NaCl-Lösung gewaschener Kaninchenblutkörperchen in Reagenzgläser zusammengebracht, dann 1 oder 2 Stunden im Brutschrank bei 37° und evtl. über Nacht im Eisschrank gehalten werden. Bei der Ablesung sind sowohl das Aussehen der Flüssigkeit wie die Beschaffenheit des Bodensatzes zu beachten (NEISSER, WECHSBERG, HOMUTH).

Für den hämolytischen Effekt eines Kulturfiltrates ist die als Test verwandte Blutart insofern von Bedeutung als Kaninchenblut am leichtesten, Rinderblut weniger leicht, Hammel- und Ziegenblut noch schlechter und Menschen-, Pferde- und Meerschweinchenblut in der obigen Versuchsanordnung von an und für sich wirksamen Hämolysinen kaum aufgelöst werden. Die Hämolyse des Kaninchen- und Rinderblutes tritt bei Einwirkung eines guten Lysins bereits nach $\frac{1}{2}$ —1stündigem Brutschrankaufenthalt ein. Kaninchenblut ist daher für die Hämolyseversuche besonders geeignet und in 1%iger Aufschwemmung am besten zu verwenden. Als *Dosis haemolyticans minima* wurde von GROSS diejenige Mindesthämolysinmenge bezeichnet, die 1 ccm 1%iges Kaninchenblut nach 1stündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° vollkommen hämolysierte. Die Dosis haemolyticans minima beträgt bei gut wirksamen Hämolysinen 0,002—0,0005 ccm oder anders ausgedrückt, derartige Hämolysine enthalten pro Kubikzentimeter 500—2000 Hämolysineinheiten. PARKER und GÜNTHER wählten als Hämolysineinheit diejenige Filtratmenge, die 2 ccm 1%iges Kaninchenblut nach 40 Minuten langem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° komplett auflöst.

Für die Gewinnung eines stark wirksamen Filtrathämolysins sind nicht allein die Bedingungen der Kulturzüchtung sondern auch in erster Linie die Auswahl geeigneter Stämme von größter Wichtigkeit. So findet man die wirksamsten Lysine in den Kulturen stark nekrotisierender und hämolysierender Stämme, bei denen beginnende Hämolyse innerhalb weniger (1—6) Tage des Kulturwachstums eintritt. Ihr maximaler Lysingehalt wird meistens in den Filtraten 10—14, manchmal auch 20 Tage alter Kulturen beobachtet. Auf die Bedeutung geeigneter Kulturzüchtung für die Hämolysinbildung wurde

vor allem von WALBUM, dann auch von NEISSER und WECHSBERG, USCHINSKY, PROSKAUER, BECK, LÖWENSTEIN, HIKMET, PICK, LÜBBERT, SCHWEBEL, DOLMANN u. a. hingewiesen. Neben der Qualität der verwendeten Bouillon und des Peptons sollen nach den Versuchen obiger Autoren die p_H und der Gehalt an bestimmten Salzen, besonders des Magnesiums, in der Nährflüssigkeit von Bedeutung sein. Daß neben Stammeseigentümlichkeiten die Beschaffenheit des Nährbodens eine wichtige Rolle spielen muß, zeigen eigene Versuche, deren Resultate nachstehend kurz wiedergegeben werden sollen:

Bei einem gut hämolysierenden und nekrotisierenden Staphylokokkenstamm nahmen wir bei Züchtung in gewöhnlicher 1%iger Peptonbouillon mit einer p_H von 7,4 in kurzen zeitlichen Intervallen eine 6malige systematische Untersuchung des Filtrathämolysins vor und fanden unter gleichen Versuchsbedingungen beginnende Filtrathämolysen am 5., 10., 8., 12., 9. und 4. Tage. Da sich die biologischen Eigenschaften des Stammes während der Ausführung der Versuche nicht merklich geändert hatten, müssen diese Beobachtungen wohl auf die qualitative Zusammensetzung des Nährmediums zurückzuführen sein. Wir züchteten deshalb denselben Staphylokokkenstamm auf gewöhnlicher 1%iger Peptonbouillon, 5%iger Menschen-, Pferde-, Hammel-, Rinder- und Kaninchenserumbouillon, Menschen-, Pferde-, Hammel-, Rinder- und Kaninchenhämoglobinbouillon und auf einer von NEISSER und WECHSBERG angegebenen Peptonbouillon, die mit einer gleichteiligen Mischung von Normal-Natron- und Normal-Kalilauge in der Weise alkalisiert wird, daß ein Drittel derjenigen Menge des Laugengemisches zugesetzt wird, die zum Rotumschlag für Phenolphthalein nötig wäre ($p_H = 6,6-7,0$). Die keimfreien Filtrate der verschiedenen Bouillonkulturen wurden dann bei täglicher Prüfung über längere Zeit auf ihre Kaninchenblut hämolysierenden Eigenschaften untersucht. Die Versuchsanordnung wurde so getroffen, daß fallende Mengen der Hämolysine, die durch Zugabe der erforderlichen Mengen von NaCl-Lösung auf ein Gesamtvolumen von 1 ccm aufgefüllt, mit je 1 ccm 1%igen Kaninchenbluts zusammengebracht wurden. Die Gemische blieben 2 Stunden im Brutschrank bei 37° C und über Nacht im Eisschrank. Die Ablesung erfolgte nach 2 und 24 Stunden.

Einen Überblick über das Ergebnis der vergleichenden Lysinfiltrationen 6 Tage alter Kulturen dieses hämolysierenden Staphylokokkenstammes gibt die Tabelle auf S. 532 u. 533.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, wie stark wirksame Hämolysine sich in erster Linie in denjenigen Bouillonkulturen finden, die Zusätze von Kaninchen- oder Menschenserum, vor allem aber Kaninchen-, Pferde- oder Menschenhämoglobin enthalten, daß dagegen Zusätze von Pferde-, Rinder- oder Hammelserum zur Nährbouillon die Hämolysinbildung nicht fördern, sondern sogar hemmen können. Als sehr brauchbarer Nährboden erwies sich auch die Peptonbouillon nach NEISSER und WECHSBERG, weniger gut war die gewöhnliche 1%ige Peptonbouillon. Die schlechte Hämolysinbildung in der Pferde-, Rinder- und Hammelserumbouillon muß wohl durch die Serumzusätze bedingt sein, da die gewöhnliche, keinerlei Serum enthaltende Bouillon eine bessere Hämolysinbildung zeigte. In der Annahme, daß vielleicht der Gehalt an Normalantikörpern der zu der Nährbödenbereitung verwandten Seren eine Rolle spielen könnte, untersuchten wir die Sera auf das Vorhandensein von Agglutininen und Antihämolysinen und fanden, daß das Kaninchen- und Menschenserum kein nachweis-

bares Antihämolysin enthielt, daß dagegen das Pferdeserum einen Antihämolysintiter von 1 : 50, das Hammelserum einen Titer von 1 : 20 und das Rinderserum einen Titer von 1 : 40 aufwies. Auch der Agglutiningehalt war bei den Pferde-, Rinder- und Hammelseren weit höher (Titer 1 : 2000) als bei den Menschen- und Kaninchenserem (Titer 1 : 400 bis 1 : 500). In den Pferde-, Rinder- und Hammelserumbouillonkulturen war auch während des Wachstums eine starke Agglutination der Bakterien festzustellen. Verwandte

Hämolysintitrationen 6 Tage alter Kulturen eines stark

Menge des hämolysin- haltigen Filtrates	1% Pepton- bouillon		Bouillon nach NEISSER- WECHSERBERG		Menschen- serum- bouillon		Menschen- hämoglobin- bouillon		Kaninchen- serum- bouillon		Kaninchen- hämoglobin- bouillon	
	2 Std.	24 Std.	2 Std.	24 Std.	2 Std.	24 Std.	2 Std.	24 Std.	2 Std.	24 Std.	2 Std.	24 Std.
ccm												
1,0												
0,75												
0,6												
0,5												
0,4												
0,3												
0,25												
0,2	+											
0,1	—											
0,05	—				+							
0,025	—	—	+		—		+					
0,01	—	—	—		—	+	—		+		+	
0,005	—	—	—		—	—	—	+	+		+	
0,0025	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—	+
0,001	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

|||| bezeichnen vollständige Hämolyse

|||| bezeichnen fast vollständige Hämolyse

||| bezeichnen schwache Hämolyse

man Sera mit einem geringeren Agglutinin- und Antihämolysingehalt, so zeigte sich auch eine bessere Hämolysinbildung. Es dürfte somit bei den Serum-bouillonährböden der Gehalt der Sera an normalen Antikörpern für die schlechte Hämolysinbildung verantwortlich sein.

In gleicher Weise wurden dann bei zwei anderen hämolysierenden Staphylokokkenstämmen systematische Hämolysintitrationen ausgeführt, die die gleichen übereinstimmenden Ergebnisse hatten. Diese Versuche dürften beweisen, wie wichtig die Bedingungen der Kulturzüchtung neben der Auswahl eines geeigneten Stammes für die Gewinnung eines guten Filtrathämolysins sind.

Um nun in möglichst kurzer Zeit ein wirksames Hämolysin zu erhalten, kann man sich auch der *Waschwasserfiltrate* bedienen. Zu diesem Zweck werden stark hämolysierende Stämme auf Agarröhrchen oder Agarschalen geimpft,

24 Stunden im Brutschrank bei 37° gezüchtet und mit einer bestimmten Menge NaCl-Lösung abgeschwemmt. Die Abschwemmungen werden über Nacht im Eisschrank gehalten, dann zentrifugiert und durch Seitzfilter filtriert. Die Washwasserfiltrate enthalten ein reineres Hämolysin als die Bouillonkulturfiltrate, da sie von den Begleitstoffen der Bouillonkulturen frei sind.

Das Hämolysin läßt sich häufig auch lediglich durch Ausschütteln der Kulturen mit physiologischer NaCl-Lösung, wenn auch nicht immer in so reichlichem

hämolysierenden Staphylokokkenstammes gezüchtet auf:

Pferdeserumbouillon		Pferdehämoglobinouillon		Hammelserumbouillon		Hammelhämoglobinouillon		Rinderserumbouillon		Rinderhämoglobinouillon	
2 Std.	24 Std.	2 Std.	24 Std.	2 Std.	24 Std.	2 Std.	24 Std.	2 Std.	24 Std.	2 Std.	24 Std.
+	+			+	+			-	+		
-	+			-	+			-	+		
-	+			-	+			-	+		
-	-			-	-			-	-		
-	-			-	-	+		-	-		
-	-			-	-	+		-	-		
-	-			-	-	-		-	-	-	+
-	-			-	-	-		-	-	-	-
-	-			-	-	-	+	-	-	-	-
-	-			-	-	-	+	-	-	-	-
-	-			-	-	-	-	-	-	-	-
-	-			-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	+		-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	+		-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+ bezeichnen eine Spur Hämolyse
- bezeichnen keine Hämolyse

Maße wie aus alten Bouillonkulturen gewinnen. Die Ausschüttelungsmethode wird von OPPENHEIMER, dann auch von BIGGER, BOLAND und O'MEARA empfohlen und besteht darin, daß die Kulturen auf Agarröhrchen oder Agarschalen mit kleineren Mengen NaCl-Lösung abgeschwemmt, und die Kockensuspensionen dann etwa 20 Minuten zentrifugiert werden. Die von Staphylokokken freie, über dem Bodensatz stehende Flüssigkeit enthält das Hämolysin. In trockener Form soll dieses monatelang aufbewahrt werden können, ohne an Wirksamkeit einzubüßen (BIGGER). Es ist unlöslich in Alkohol, Äther, Chloroform und Aceton.

Wie im Reagensglase, so wird auch im Tierkörper eine Auflösung der roten Blutzellen durch die Hämolyse bewirkt. Da die Kaninchenerythrocysten am leichtesten hämolysiert werden, so sind für diese Versuche Kaninchen am geeignetsten. Subletale Dosen der Filtrathämolyse rufen intravenös eingespritzt innerhalb weniger Stunden mehr oder weniger starke Hämaturie hervor. Bei

Mäusen konnten wir nach Injektionen hämolysierender Filtrate keine Hämaturie beobachten, da die Mäuseerythrocyten sich den Hämolysinen gegenüber sehr resistent verhalten.

2. Das Leukocidin.

Der Gehalt der Staphylokokkenfiltrate an Leukocidin, ein vor allem die Kaninchenleukocyten zerstörender Stoff, der zuerst von VAN DER VELDE beschrieben, von BAIL und von v. LINGELSHEIM näher untersucht wurde, wird am einfachsten nach der von NEISSER und WECHSBERG angegebenen bioskopischen Methode bestimmt, bei der die Reduktion von zugesetztem Methylenblau als Maßstab für die Integrität der Leukocyten und das Aufhören dieser Reduktion als Zeichen der Leukocytenschädigung betrachtet wird. Die Versuchsanordnung gestaltet sich folgendermaßen: Zunächst wird die Mindestmenge der Kaninchenleukocyten (gewonnen durch intraperitoneale Injektionen von Aleuronat) bestimmt, die bei 2stündiger Einwirkungszeit im Brutschrank bei 37° das zugesetzte Methylenblau zu reduzieren vermag — *dosis minima reducens*. Die doppelte Menge — bei unseren Versuchen waren es meistens 0,4—0,6 ccm der Leukocytensuspensionen — wird für den Auswertungsversuch gewählt. Hierzu werden fallende Mengen (1,0—0,001 ccm) der zu untersuchenden Filtrate hinzugegeben, auf ein Gesamtf Flüssigkeitsvolumen von 2 ccm aufgefüllt und 1½ Stunden bei 37° im Brutschrank gehalten. Zu jedem Röhrchen werden dann je 2 Tropfen verdünnter Methylenblaulösung zugesetzt, mit Paraffin überschichtet und der Reduktionsbefund nach 2stündigem Brutschrankaufenthalt abgelesen. Die Reduktion des Methylenblaus äußert sich in einer Entfärbung des blauen Farbstoffes (Weißfärbung im unteren Teil der Röhrchen).

Auf diese Weise untersucht waren von gut wirksamen Filtraten gelegentlich noch 0,01—0,007 ccm stark leukocid. Unter dem Einfluß des Leukocidins, das wie das Hämolysin durch ½stündiges Erhitzen bei 56° zerstört wird, erleiden die Leukocyten vakuolige Degeneration mit schließlichem Kernverlust. Jedoch verhalten sich die Leukocyten verschiedener Tierblutarten der leukociden Filtratwirkung gegenüber verschieden resistent. So fand v. LINGELSHEIM die Leukocyten von Kaninchen am empfindlichsten, die von Mäusen und Meer-schweinchen sehr wenig empfindlich und die vom Frosch völlig unempfindlich. Nach den Untersuchungen von NEISSER und WECHSBERG soll ein Zusammenhang zwischen dem Leukocidin und dem Hämolysin insofern vorhanden sein, als es bisher nicht gelungen ist, bei einem anhämolytischen Stamm Leukocidin nachzuweisen. Die Leukocidinproduktion soll aber durchaus nicht der Hämolysinbildung parallel gehen, sie soll auch fehlen können, während die letztere vorhanden ist. NEISSER und WECHSBERG kamen daher zu dem Schluß, daß Leukocidin und Hämolysin zwei von einander verschiedene Gifte sind, daß aber das Leukocidin ebenso wie das Hämolysin nur bei den pathogenen Stämmen gefunden wird. Wir haben nun daraufhin mehrere stark-, schwach- und anhämolytische Stämme einer systematischen Untersuchung unterzogen und stellten in Übereinstimmung mit den Versuchsergebnissen von NEISSER und WECHSBERG fest, daß etwa vom 3.—4. Tage der Bebrütung an in den Kulturen nachweisbares Leukocidin vorhanden ist, welches dann in der Folgezeit progredient zunimmt und etwa um den 12.—14. Tag des Wachstums seinen Höhepunkt erreicht. Von den stark nekrotisierenden und hämolysierenden Staphylokokkenstämmen wird das beste

Leukocidin gebildet, ein schlechteres von den schwach hämolysierenden Stämmen, während wir in den Filtraten der anhämolysierenden Stämme nennenswerte Mengen von Leukocidin nicht nachweisen konnten. Zwischen der Leukocidin- und Hämolysinbildung bestimmter Staphylokokkenkulturen besteht somit hinsichtlich des zeitlichen Auftretens beider Stoffe ein gewisser Parallelismus insofern als zu einer bestimmten Zeit des Wachstums das Hämolysin und Leukocidin in relativ gleichstarker Menge gebildet werden, so daß dann hämolysierende Filtrate auch leukocidale Eigenschaften besitzen und umgekehrt. Beide Stoffe sind meines Erachtens identisch, es bestehen höchstens geringe quantitative Unterschiede, deren Werte aber wegen der verschiedenartigen Meßmethoden und der verschiedenen Wirkungsweise beider Stoffe vergleichsweise kaum exakt bestimmt werden können.

3. Das Hautgift.

Das von LINGELSHEIM, NEISSER und WECHSBERG zuerst beschriebene, von KRAUS und PRIBRAM, H. GROSS, PARKER, BURNET, STEVENS und CARP näher untersuchte Staphylokokkenhautgift findet sich fast regelmäßig in Filtraten über 8—14 Tage alter Bouillonkulturen solcher hämolysierender Staphylokokkenstämmen, die lebend intracutan eingespritzt nach 1—2 Tagen große Nekrosen in der Kaninchen- oder Meerschweinchenhaut hervorrufen. PARKER untersuchte die Wirkung des Giftes in der Kaninchenhaut genauer und benutzte hierzu sterile Berkefeldfiltrate ausgewählter Stämme. Sie fand von 21 Pyokokkenkulturen nur 4 Stämme gut wirksam und schreibt dem Nährboden besondere Wichtigkeit zu. Weiter stellte sie fest, daß das Gift nur bei einer Wasserstoffionenkonzentration von p_H 6,8—8,2 gebildet wird, und daß dem Pepton des Nährbodens eine wichtige Rolle zukommt. Ihr WITTE-Peptonzusatz betrug 1 bzw. 4%. Die intracutane Einspritzung des Giftes ruft beim Kaninchen eine charakteristische Reaktion hervor: nach 1—2 Stunden tritt eine Abblässung der Haut ein, der bald eine dunkle Rötung folgt, die sich am nächsten Tage zentral gelb verfärbt und von einem Ödem umgeben ist. Später wird die ganze Stelle nekrotisch und nach 4—8 Wochen fällt der Schorf ab. Subcutane Injektionen rufen ähnliche Veränderungen hervor. Nach größeren intracutanen Gaben zeigen die Tiere Allgemeinerscheinungen und gehen in 3—5 Tagen ein. Zumeist werden bei der Autopsie zahlreiche herdförmige Nekrosen in den Nieren und im Herzmuskel gefunden.

Nach den Untersuchungen von GROSS scheinen fast alle aus akuten pyogenen Prozessen frisch herausgezüchteten Staphylokokken — allerdings mit graduelltem Unterschied — das Hautgift zu bilden. Für die Gewinnung des Nekrosegiftes empfiehlt sich jedoch in erster Linie nur solche Stämme zu nehmen, die gute Fermentbildner sind und lebend eingespritzt in der Kaninchenhaut große Nekrosen hervorrufen. Die Zusammensetzung und die Beschaffenheit des Nährbodens sowie die Bebrütungszeit spielen für die Toxinbildung eine große Rolle. BURNET empfiehlt daher der gewöhnlichen Bouillon 10% sterile Ascitesflüssigkeit sowie Spuren von Magnesium (0,03% $Mg SO_4$) zuzusetzen. Die Toxinbildung soll nach seinen Untersuchungen besonders stark sein in einer Bouillon mit einer Anfangs- p_H von 5 und in einer 10%igen Atmosphäre von CO_2 . Als geeignete Nährmedien erwiesen sich uns Menschen-, Kaninchen- und Pferdehämglobinbouillon sowie die von NEISSER und WECHSBERG angegebene

Peptonbouillon (siehe Filtrathämolyisin). Bei der quantitativen Auswertung des Toxins machten 0,005 ccm mitunter auch 0,002 ccm der Filtrate Nekrosen von 1 cm Durchmesser. Es wird daher von H. GROSS als *dosis necroticans minima* diejenige Filtratmenge bezeichnet, die eine Nekrose von 1 cm Durchmesser in der Kaninchenhaut erzeugt, während PARKER und DOLMAN als Nekroseinheit eine Filtratmenge wählen, die in der Kaninchenhaut eine Nekrose von 5 mm Durchmesser hervorruft.

Wie das Hämolyisin so läßt sich ein gut wirksames Nekrosegift auch aus Agarkulturen gewinnen. Zu diesem Zwecke werden stark nekrotisierende Stämme auf Agarröhrchen oder Agarschalen geimpft, 24 Stunden im Brutschrank bei 37° gezüchtet und mit einer bestimmten Menge NaCl-Lösung abgeschwemmt. Die Bakteriensuspensionen werden über Nacht im Eisschrank gehalten, dann zentrifugiert und durch Seitzfilter filtriert. Die Waschwasserfiltrate enthalten ein reineres Hautgift als die Bouillonkulturfiltrate, da sie von den Begleitstoffen der Bouillonkulturen frei sind.

Das Staphylokokkenhautgift ist aber auch beim *Menschen* wirksam, und seine Anwendung hat insofern eine gewisse Bedeutung erlangt, als geeignete Filtrate in kleinen Mengen intracutan eingespritzt imstande sind, bei empfänglichen Personen eine *Cutanreaktion* ähnlich der PIRQUETSchen Tuberkulinreaktion oder der DICK- oder SCHICK-Probe zu erzeugen. (COENEN, NEISSER, STOLZE und KOPP). So fanden KOBAK und PILOT, die 46 Neugeborenen 0,1 ccm eines 100fach verdünnten Staphylokokkenkulturfiltrates intracutan einspritzten, bei allen ein negatives Resultat, während die Mütter bis auf eine positiv reagierten. Erst vom 2. Lebensmonat ab stieg der Prozentsatz der positiv reagierenden Kinder beträchtlich an, um zwischen dem 8.—12. Monat 75% zu erreichen. Negative Hautreaktionen wurden bei einem Kinde mit Pemphigus, bei zwei Kindern mit Abscessen und bei 4 Kindern mit Furunkeln beobachtet. Von 1062 Personen, die vorher nie an Staphylokokkeninfektionen gelitten hatten, gaben nach den Untersuchungen von AFREMOW und PILOT 47% eine positive Reaktion. Von 56 an akuten oder chronischen Staphylokokkeninfektionen leidenden Patienten reagierten 89% positiv, von 41 Diabetikern 52%. Die positiven Hautreaktionen steigen nach den Beobachtungen von REMÉ gleichmäßig vom 1.—6. Lebensjahre an, um von da ab in fast allen Fällen positiv zu werden. Hieraus wird gefolgert, daß eine zunehmende Staphylokokkendurchseuchung in den ersten Lebensjahren erfolgt, wenn es sich nicht um eine im Alter zunehmende unspezifische Empfindlichkeit (Allergie) handelt, wie ERLSBACHER und SAXL annehmen. Für den Ausfall der Reaktion soll nach NEISSER und PARKER der im Serum nachzuweisende Antitoxingehalt von wesentlicher Bedeutung sein, so daß bei völlig negativer Reaktion auf einen hohen Antitoxintiter geschlossen werden kann. Aber auch trotz eines erheblichen Antitoxingehaltes des Serums sollen positive Reaktionen auftreten können, die dann auf eine „histogene“ Staphylokokkenüberempfindlichkeit der Haut hinweisen sollen. Andererseits sind auch Fälle beschrieben, bei denen trotz geringen Antitoxingehaltes keine oder nur schwache Hautreaktionen beobachtet wurden. Eine praktische Bedeutung scheint jedoch die Staphylokokkenhautreaktion wenigstens nach den bisherigen Erfahrungen in diagnostischer oder prognostischer Hinsicht nicht zu besitzen.

In manchen Fällen können Staphylokokkenkulturfiltrate, die primär bei

Kaninchen keine Hautreaktionen erzeugen, nach den Angaben von SHWARTZMAN und nach eigenen Versuchen nekrotisierende Eigenschaften dadurch erlangen, daß man der intracutanen Injektion in einem bestimmten Zeitintervall eine intravenöse Einspritzung desselben Filtrates folgen läßt. Werden beispielsweise von einem wirksamen Filtrat Kaninchen 0,25 ccm intracutan und nach 24 Stunden etwa 2 ccm desselben Filtrates intravenös eingespritzt, so entstehen an der Hautimpfstelle große Hämorrhagien, die bald in Nekrosen übergehen. Das Wesentliche an diesem eigenartigen „Allergiephänomen“ ist somit, daß nach Vorbehandlung der Kaninchenhaut durch intradermale Injektionen von nicht nekrotisierenden Kulturfiltraten und nach 24 Stunden später erfolgter intravenöser Injektion des gleichen Filtrates schwere Nekrosen an den vorbehandelten Hautstellen auftreten.

4. Das Staphylokokkentoxin.

Zum Unterschied von dem Filtrathämolysin, dem Leukocidin und dem Hautgift wird der Stoff, der parenteral in kleinen Mengen injiziert Versuchstiere (Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse) akut tötet, häufig als das eigentliche Staphylokokkentoxin bezeichnet. So beschrieben KRAUS und PRIBRAM im Jahre 1906 Staphylokokkengifte, die in Dosen von 1—2 ccm intravenös gegeben Kaninchen von 1000 g Gewicht in 5—30 Minuten töteten. Auch NIKOLLE und CESARI fanden toxische Kulturfiltrate, die nach intravenöser Injektion kleiner Mengen bei Kaninchen und Meerschweinchen in wenigen Minuten den Tod herbei führten. RUSS konnte nur bei 16 von 250 untersuchten Staphylokokkenstämmen brauchbare Gifte nachweisen, die für Kaninchen letale Wirkung besaßen. Untersuchungen an isolierten Herz- und Lungenpräparaten von Katzen zeigten den stark schädigenden Einfluß der Toxine auf das Herz sowie auf die Capillaren und kleinen Gefäße der Lungen.

Das Staphylokokkentoxin wird nach eigenen Untersuchungen meistens vom 6.—10. Tage der Bebrütung an in den Filtraten bestimmter Bouillonkulturen in zunehmender Menge nachgewiesen. Auch für die Bildung dieses Giftes spielen die Auswahl geeigneter Stämme sowie die Bedingungen der Kulturzüchtung eine große Rolle. Als *letale Toxineinheit* wird diejenige Filtratmenge bezeichnet, die intravenös gegeben Kaninchen von 1000 g Körpergewicht in 1 Stunde tötet. Die Dosis letalis minima beträgt bei guten Giften für Kaninchen 0,1—0,25 ccm. Für Mäuse von 15—16 g Gewicht genügen bei intraperitonealer Einverleibung 0,05 ccm und für Meerschweinchen 0,25 ccm pro 100 g Gewicht, um die Versuchstiere innerhalb von 24 Stunden zu töten. Während Kaninchen, die sehr bald nach der Toxininjektion eingehen, bei der Sektion außer einer Hyperämie der Leber keine Besonderheiten aufweisen, zeigen die Tiere, die nach 12 bis 48 Stunden sterben, charakteristische Nierenveränderungen. Die Nieren sind tief rot gefärbt und von gelben Punkten durchsetzt, die Infarkten und Nekrosen entsprechen und einen Durchmesser von 1—10 mm haben. In mikroskopischen Schnittpräparaten finden sich die Nierencapillaren erweitert und mit roten Blutzellen stark angefüllt. Auch Infarkte und Nekrosen besonders in der Nierenrinde werden gelegentlich beobachtet (LEVADITI, NEISSER und WECHSBERG, PARKER). Ähnliche Veränderungen zeigen die Lungen und die Leber. Bei Kaninchen, die erst nach mehreren Tagen eingehen, sind daneben noch häufig reichlich blutig-seröse Exsudate in Brust- und Bauchhöhle vorhanden. Filtriert

man die aus der Pleurahöhle aufgefangenen Exsudate durch Seitzfilter und injiziert hiervon kleinere Mengen Kaninchen intracutan, so läßt sich gelegentlich eine deutliche nekrotisierende Wirkung dieser Filtrate feststellen, die jedoch stärker ist, wenn die Kaninchen nicht durch Toxin sondern im Anschluß an eine Infektion mit lebenden virulenten Staphylokokkenkulturen eingegangen sind. Bei weißen Mäusen beobachtet man häufig nach intravenösen oder subcutanen Injektionen kleiner Mengen von Staphylokokkentoxinen Lähmungen der Beine zumeist der Hinterbeine, die wenige Stunden nach der Injektion auftreten und entweder vorübergehen können oder beim Bestehenbleiben den Tod der Tiere nach sich ziehen (GROSS, DOLMAN).

Die schnelle letale Wirkungsweise der Staphylokokkengifte legt nun die Vermutung nahe, daß es sich bei dem toxischen Agens evtl. um Eiweißspalt-

Versuchstier	Injektionsart	Tödliche Dosis pro 1 g Körpergewicht
Maus	intravenös	0,13 mg
Maus	intraperitoneal	0,23 „
Maus	subcutan	0,33 „
Meerschweinchen .	intravenös	0,12 „
Meerschweinchen .	intraperitoneal	0,17 „
Meerschweinchen .	subcutan	1,3 „
Kaninchen . . .	intravenös	0,028 „
Kaninchen . . .	intraperitoneal	0,048 „
Kaninchen . . .	subcutan	0,2 „

toxin handeln könnte. Die Experimente sprechen aber eindeutig für die Toxinnatur der aktiven Filtratsubstanzen. Denn das Gift wird durch Erhitzen zerstört und verliert dadurch seine toxischen Fähigkeiten. Bei Kaninchen und bei Mäusen erzeugt es eine aktive Toxinimmunität und ein antitoxisches Immuserum bedingt einen passiven Schutz. Auch kann man durch Behandlung der Gifte mit Formol und Aufbewahrung derselben über 2 Wochen im

Brutschrank bei 37° ein Anatoxin herstellen, das seiner toxischen Eigenschaft beraubt ist, aber Antigennatur besitzt.

Um über längere Zeit konstant exakte Auswertungen auch im Hinblick auf die Wertbestimmung von Staphylokokkenimmuseren vornehmen zu können, benutzte ich vielfach bei niedriger Temperatur schonend getrocknete Filtratgifte 2—3 Wochen alter Bouillonkulturen. Die Totwerte eines dieser Trockengifte, das von einem stark nekrotisierenden Staphylokokkenstamm hergestellt wurde, für Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse zeigt vorstehende Tabelle.

Hieraus ist ersichtlich, daß Kaninchen für das Staphylokokkentoxin am empfänglichsten sind. Für Mäuse von 15—16 g Gewicht beträgt bei intraperitonealer Gabe die tödliche Do. is durchschnittlich 3—4 mg, wobei der Tod der Tiere meist innerhalb von 24 Stunden eintritt.

Erwähnt seien weiterhin noch Versuche von A. W. FISCHER, der durch Injektion kleiner Mengen nekrotisierender Staphylokokkentoxine auf das Periost der Oberschenkel bei Kaninchen Knochenneubildung anregen konnte.

Nach den Untersuchungen von JURA lassen sich in den Kulturfiltraten von Staphylokokkenstämmen, die aus Osteomyelitiseiter gezüchtet sind, Stoffe (filtrierbares Virus) nachweisen, die nach intravenöser und lokaler Applikation eine typische Osteomyelitis bei Kaninchen hervorrufen sollen. Von GOBBI,

ANDREI, JEMMA und anderen Autoren wird jedoch die Existenz dieses filtrierbaren Osteomyelitisvirus bestritten, und die klassische Erklärung PASTEURS von der hämatogenen Entstehung der Osteomyelitis durch die lebenden Kokken von neuem begründet.

Faßt man die Osteomyelitis im PASTEURSchen Sinne auch als Knochenmarkskarunkel auf, der metastatisch von einem Primärherd aus entsteht und lehnt das Vorkommen eines filtrierbaren Virus ab, so spielen gerade bei der Osteomyelitis die Staphylokokkentoxine pathogenetisch eine sehr wichtige Rolle. Während die Kokken die Eiterbildung anregen, sind die Toxine in erster Linie für die Knochendestruktion und die sich daran anschließende reaktive Knochenneubildung verantwortlich zu machen. Beide, die lebenden Kokken, vor allem aber die Toxine, verleihen im Wechselspiel mit den Immunitätsreaktionen des befallenen Organismus dem Krankheitsbild der Osteomyelitis in pathologisch-anatomischer und klinischer Hinsicht das charakteristische Gepräge. Leider wird heute den Staphylokokkentoxinen noch zu wenig Beachtung geschenkt, obwohl sie immunbiologisch bei den schweren Staphylokokkeninfektionen und Intoxikationen von größter Bedeutung sind. Die Schwere der Krankheit und die Prognose des Leidens hängt meines Erachtens davon ab, wie weit die Selbstimmunisierung des erkrankten Organismus, die lokal durch die Leukocytenansammlung und allgemein durch die Antitoxinbildung zum Ausdruck kommt, fortgeschritten ist. Wird die Selbstimmunisierungsschranke durchbrochen, so können Bakteriämien und Septikämien auftreten, die dann häufig letal verlaufen.

Daß die Staphylokokkengifte beim Menschen unter anderem auch die Erscheinungen einer schweren akuten Gastroenteritis machen können, haben JORDAN, DACK, CARY, WOOLPERT und WIGGERS beobachtet und experimentell beim Menschen nachgewiesen. Von 34 Versuchspersonen, die 5—10 ccm steriles Staphylokokkenkulturfiltrat zu sich genommen hatten, erkrankten 26 in wenigen Stunden unter den Zeichen einer Nahrungsmittelvergiftung. Es traten Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Diarrhöen auf. Die gleichen Erscheinungen konnten auch experimentell bei Kaninchen hervorgerufen werden, und zwar in erster Linie mit Kulturfiltraten solcher Staphylokokkenstämme, die von erkrankten Menschen stammten.

5. Der plasmakoagulierende Filtratstoff.

Bisher wurde die Plasmakoagulation stets als eine für die *lebenden* pathogenen Aureusstaphylokokken charakteristische Reaktion beschrieben (MUCH, v. GONZENBACH, UEMURA, GRATIA, DARANYI, GROSS, KEMKES u. a.). Es gelang nun GROSS, den Gerinnungsstoff auch in den *keimfreien Filtraten* bestimmter Staphylokokkenbouillonkulturen zu gewissen Zeiten des Wachstums nachzuweisen. Zu diesem Zwecke untersuchte er eine größere Zahl von Kulturfiltraten verschiedener Staphylokokkenstämme systematisch auf das Vorhandensein von Gerinnungsstoffen. Hierbei ist von besonderer Wichtigkeit darauf zu achten, daß der Mindestcitratgehalt, der zur Gerinnungshemmung erforderlich ist (mindestens 0,5%) durch die zugesetzten Filtratmengen nicht soweit herabgesetzt wird, daß die Gerinnung infolge Citratmangels erfolgt. Es wurde daher stets bei der Austitrierung der Filtrate Plasma mit genügend hohem oder mit verschieden prozentigem Citratgehalt benutzt. Wegen der

leichteren Beschaffung wurde im allgemeinen Kaninchencitratplasma, das am besten täglich frisch herzustellen ist, verwendet.

Stamm 2074 der Gruppe I							
Mengen von		Ergebnis an den einzelnen Tagen					
Filtrat cem	Plasma cem	1.	2.	3.	4.	5.	6.
vom 7.—20. Tage negativ							
1,0	3,0	--	--	+++	--	--	--
1,0	2,5	++	++++	++++	--	--	--
1,0	2,0	+++	++++	++++	+++	--	--
1,0	1,5	+++	++++	++++	+++	--	--
1,0	1,0	++++	++++	++++	+++	+++	--
0,8	1,0	++++	++++	++++	+++	+++	--
0,6	1,0	+++	++++	++++	+++	--	--
0,5	1,0	+++	+++	++++	+++	--	--
0,4	1,0	++	+++	+++	+++	--	--
0,3	1,0	--	+++	++	++	--	--
0,2	1,0	--	++	--	--	--	--
0,15	1,0	--	--	--	--	--	--
0,1	1,0	--	--	--	--	--	--
0	1,0	--	--	--	--	--	--
1,0	0	--	--	--	--	--	--

+++ und ++++ bezeichnen vollständige Gerinnung,
+ und ++ bezeichnen teilweise Gerinnung,
-- bezeichnen keine Gerinnung.

Die Untersuchungen der keimfreien Kulturfiltrate der verschiedenen Staphylokokkenstämme auf ihren Gehalt an plasmakoagulierenden Stoffen ergaben

Stamm 5650							
Mengen von		Ergebnis an					
Filtrat cem	Plasma cem	1.	2.	3.	4.	5.	6.
vom 15. bis							
1,0	3,0	--	--	--	--	--	--
1,0	2,5	--	--	--	--	--	--
1,0	2,0	--	--	--	--	--	++++
1,0	1,5	--	--	--	--	++	++++
1,0	1,0	--	--	+++	+++	+++	++++
0,8	1,0	--	--	+++	++++	++++	++++
0,6	1,0	--	--	--	++++	++++	++++
0,5	1,0	--	--	--	++++	+++	++++
0,4	1,0	--	--	--	++	++	+++
0,3	1,0	--	--	--	+	+	+++
0,25	1,0	--	--	--	--	--	+++
0,2	1,0	--	--	--	--	--	+++
0,15	1,0	--	--	--	--	--	+++
0,1	1,0	--	--	--	--	--	+++
0	1,0	--	--	--	--	--	--
1,0	0	--	--	--	--	--	--

+ und ++ bezeichnen teilweise Gerinnung,
-- bezeichnen keine Gerinnung.

Feststellungen, die in den Tabellen (S. 540, 541 u. 542) niedergelegt sind. Unterzieht man nun die Versuchsprotokolle über die einzelnen Staphylokokkenkulturfiltrate der verschiedenen Gruppen einer näheren Betrachtung, so war der Gerinnungsstoff bei einigen stark hämolysierenden und nekrotisierenden Stämmen der Gruppe I zu keiner Zeit, bei anderen, wie bei dem Stamm 2074 lediglich in den ersten Tagen des Kulturwachstums nachweisbar.

Die Filtrate einiger mittelstark hämolysierenden Staphylokokkenstämme der Gruppe II erwiesen sich sehr wirksam; auch war der Gerinnungsstoff in diesen Kulturen zeitlich sehr lange vorhanden, wie aus der Tabelle S. 540 ersichtlich ist. Die Stämme der Gruppe III, die ja schon lebend in der Plasmakultur negativ reagierten, zeigten auch keinen gerinnungsfähigen Filtratstoff. Bei häufiger Wiederholung der Versuche war stets ein übereinstimmendes Ergebnis festzustellen; es fanden sich naturgemäß gelegentlich geringe quantitative Differenzen im Reaktionsausfall.

Zur Kontrolle wurden wiederholt gewöhnliche unbeimpfte Bouillon, ferner durch Seitzfilter filtrierte Bouillon sowie Filtrate von 1, 2, 3, 5, 8 und 14 Tage alten Bouillonkulturen von Streptokokken, Pneumokokken, Typhus-, Paratyphus-A-, Paratyphus-B-, Coli-, Keuchhusten- und Influenzabacillen auf ihre etwa vorhandenen plasmagerinnenden Eigenschaften untersucht, jedoch stets mit negativem Ergebnis.

Wie für die lebenden Aureusstaphylokokken, so scheint der in den Filtraten nachweisbare Gerinnungsstoff auch für bestimmte Staphylokokkenkulturfiltrate charakteristisch zu sein.

Hinsichtlich der Wirksamkeit der Filtrate wurde festgestellt, daß zumeist 0,1, häufig auch 0,05 ccm Filtrat genügte, um 1 ccm Kaninchencitratplasma innerhalb von 3—5 Stunden zur Gerinnung zu bringen.

der Gruppe II							
den einzelnen Tagen							
7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.
20. Tage negativ							
—	—	—	—	++++	++++	—	—
—	++	++	++	++++	++++	—	—
+++	++++	+++	++++	++++	++++	—	—
++++	++++	++++	++++	++++	++++	—	—
++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	—
++++	++++	++++	++++	++++	++++	++	—
++++	+++	++++	++++	++++	+++	—	—
+++	+++	+++	+++	++++	+	—	—
+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—
+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—
+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—
+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—
+++	+++	+++	++	++	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—

+++ und ++++ bezeichnen vollständige Gerinnung,

Um nun über die Natur des Gerinnungsstoffes Aufklärung zu erhalten, wurde zunächst seine Thermoresistenz geprüft. Von einem wirksamen Kulturfiltrat wurden kleine Mengen 1 Stunde im Wasserbad bei 56°, 70°, 80°, 90° und 100° gehalten und dann mit dem nicht erhitzten Filtrat als Kontrolle auf ihre gerinnungsfähigen Eigenschaften untersucht. Das Ergebnis zeigt nachstehende Tabelle. Selbst einstündiges Erhitzen des Filtrates auf 90°, in einigen Fällen sogar auf 100°, führte nicht zu einer vollständigen Zerstörung des Gerinnungsstoffes, sondern schwächte seine Wirkung nur ab. Wegen der starken Thermoresistenz des Gerinnungsstoffes können der Einfachheit halber anstatt

Filtrat einer 6 Tage alten Bouillonkultur des Stammes 5650 je 1 Stunde lang bei							
Mengen von		nicht erhitzt	56° erhitzt	70° erhitzt	80° erhitzt	90° erhitzt	100° erhitzt
Filtrat ccm	Plasma ccm						
1	3	++++	++++	++++	++++	+++	—
1	2	++++	++++	++++	++++	++++	++
1	1	++++	++++	++++	++++	++++	+++
0,75	1	++++	++++	++++	++++	++++	+++
0,5	1	++++	++++	++++	++++	++++	++
0,25	1	++++	++++	++++	++++	+++	—
0,2	1	++++	++++	+++	+++	+++	—
0,15	1	++++	+++	++	++	++	—
0,1	1	+++	—	—	—	—	—
0	1	—	—	—	—	—	—
1	0	—	—	—	—	—	—

+++ und ++++ bezeichnen vollständige Gerinnung.
+ und ++ bezeichnen teilweise Gerinnung.

der Filtrate auch durch Hitze abgetötete Bouillonkulturen verwandt werden. Diese Beobachtungen könnten weiterhin eine Erklärung für die Befunde derjenigen Autoren geben, die mit durch Hitze abgetöteten Bouillonkulturen Plasmakoagulation erzielten (hervorgerufen durch den thermoresistenten löslichen Gerinnungsstoff der Bouillonkultur), was mir mit abgetöteten Staphylokokkensalzsuspensionen von Agarkulturen nicht gelang.

Um festzustellen, ob sich die gerinnungsfähigen Filtrate durch eine stärkere H-Ionenkonzentration von den nichtgerinnungsfähigen unterscheiden lassen, wurden täglich und fortlaufend bei einer Anzahl von Kulturen und Kulturfiltraten p_{H} -Messungen ausgeführt, die stets Werte von p_{H} 7—7,2 ergaben und somit eine Unterscheidung nicht ermöglichten. Die p_{H} spielt scheinbar für das Zustandekommen der Gerinnung keine besondere Rolle.

Wie in vitro so läßt sich auch in vivo durch den Staphylokokkengerinnungsstoff eine Plasmakoagulation herbeiführen. Am geeignetsten sind hierfür die Halsvenen der Kaninchen. Diese Versuche wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. MONDRY in der chirurgischen Universitätsklinik Marburg-Lahn, ausgeführt. Während bei einem Kaninchen das Blut in einem doppelt unterbundenen Venenstück nicht gerinnt, tritt nach Injektion einer kleinen Menge z. B. von 0,3—0,5 ccm des Gerinnungsstoffes Koagulation ein. Unterbindet man die Vena jugularis nur an einer Stelle und injiziert in den gestauten Venenabschnitt

0,5 ccm des Gerinnungsstoffes, so konnten wir einen echten Thrombus erzeugen wie die nebenstehende Abbildung zeigt. Die zur Kontrolle unter gleichen Versuchsbedingungen mit Bouillon behandelten Tiere zeigten keine intravasale Gerinnung und keine Thromben. Diese tierexperimentellen Beobachtungen und die Ergebnisse der Reagensglasuntersuchungen legen die Vermutung nahe, daß auch bei bestimmten Fällen von *menschlicher Thrombose* der Gerinnungsstoff der Staphylokokken ätiologisch von Bedeutung sein könnte. Daß lebende Bakterien, in erster Linie Streptokokken, Staphylokokken und Colibacillen bei lokalisierten Infektionsprozessen auf die Gefäße übergreifen, Gefäßwandschädigungen verursachen und dadurch Thromben erzeugen können, ist eine bekannte Tatsache. Es dürfte dagegen weniger bekannt sein, daß auch bestimmte keimfreie Staphylokokkenkulturfiltrate intravasale Koagulation und Thrombenbildung zu erzeugen vermögen. Vielleicht ließe sich auf diese Weise das gehäufte Auftreten von Thrombosen im Verlauf oder im Gefolge von Influenza- und Grippeerkrankungen erklären, worauf von FRANKE letzthin besonders hingewiesen wurde. Bei der Thrombenentstehung dürfte den gerinnungsfähigen Staphylokokkenfiltraten eine doppelte Rolle zukommen.



Abb. 10.

Sie bewirken einmal eine Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin, ändern also die Blutzusammensetzung und verursachen weiterhin eine Schädigung der Gefäßintima, zwei Faktoren, die bei der Thrombogenese von ausschlaggebender Bedeutung sind.

6. Die Beziehungen der verschiedenen Kulturfiltratstoffe zueinander.

Nachdem in den vorhergehenden Kapiteln die hämolysierenden, leukociden, plasmakoagulierenden, nekrotisierenden und toxischen (letalen) Eigenschaften der Staphylokokkenkulturfiltrate im einzelnen beschrieben worden sind, soll jetzt ausführlicher zu der Frage Stellung genommen werden, ob die *verschiedenen* Filtrat-eigenschaften an das Vorhandensein auch *verschiedener* Filtratstoffe gebunden sind, oder ob es sich hierbei um die Auswirkung *einer* antigenen Substanz handelt. Während NEISSER und WECHSBERG sowie PARKER die Existenz qualitativ verschiedener toxischer Stoffe annehmen, sind GROSS und auch BURNET der Ansicht, daß die Filtrateigenschaften mit Ausnahme der Plasmakoagulation alle Auswirkungen *einer* antigenen Substanz sind, und daß lediglich quantitative Unterschiede bestehen. Hierfür spricht, daß der Nachweis des Nekrosegiftes in den Bouillonkulturen fast regelmäßig erst später möglich ist als der des Leukocidins und Hämolysins und daß dann Hämolysin-, Leukocidin- und Nekrosegiftbildung zu einer bestimmten Zeit des Kulturwachstums parallel gehen. Nekrotisierende Filtrate besitzen daher stets hämolysierende Eigenschaften, schwach hämolysierende Filtrate brauchen dagegen nicht immer nekrotisierend zu wirken. Es gibt Staphylokokkenstämme, die ein schwach wirksames Hämolysin, aber kein nachweisbares Nekrosegift bilden. Diese Tatsache ist wohl so zu erklären, daß zur Blutkörperchenauflösung geringere toxische Energien nötig

sind als zur Zerstörung des Zellenkomplexes der Kaninchenhaut. Daher ist auch das Hämolysin in den Kulturfiltraten meistens früher und leichter nachweisbar als das Nekrosegift. Für die Identität des Hämolysins und des Hautgiftes spricht auch die Beobachtung, daß Waschwasserfiltrate bestimmter toxischer Staphylokokkenstämme in gleicher Weise ein stark wirkendes Hämolysin und Hautgift enthalten können.

Weiterhin besitzen hämolysierende und nekrotisierende Filtrate auch stets tierpathogene Eigenschaften und umgekehrt. Ein schwach hämolysierendes und leukocides Filtrat braucht dagegen nicht immer die Fähigkeit zu haben, Tiere zu töten. Während Hämolysin, Leukocidin, Nekrosegift und Staphylokokkentoxin identisch zu sein scheinen, bestehen zwischen diesen Giften und dem Gerinnungsstoff wohl *qualitative* Unterschiede, da sich irgendwelche Zusammenhänge in quantitativer Hinsicht wenigstens nach den bisherigen Erfahrungen nicht feststellen ließen. In systematischen Untersuchungen verschieden alter Kulturen nekrotisierender Staphylokokkenstämme auf ihren Gehalt an wirksamen Filtratstoffen konnte GROSS zeigen, daß zunächst der Gerinnungsstoff, dann das Leukocidin und Hämolysin und erst in den Filtraten älterer Kulturen das Nekrosegift und das Staphylokokkentoxin nachweisbar sind. Bei mittelstark hämolysierenden Stämmen ist der Höchstgehalt an Gerinnungsstoff oft in den Filtraten 6 bzw. 8—12tägiger Kulturen vorhanden. Ein Filtrathämolysin ist dann nur spärlich, ein Nekrosegift kaum nachweisbar. Der Gerinnungsstoff fehlt häufig dann in den Kulturen, wenn Hämolysin vorhanden ist, andererseits bringen auch stark hämolysierende Filtrate das Blutplasma zur Gerinnung.

Interessant dürfte daher eine vergleichende Gegenüberstellung der Filtratwirkungen 5 und 10 Tage alter Bouillonkulturen eines nekrotisierenden Staphylokokkenstammes sein, wie sie aus nachstehender Tabelle ersichtlich sind.

Filtrat der 5 Tage alten Kultur 816	Filtrat der 10 Tage alten Kultur 816
Plasmagerinnung: positiv	Plasmagerinnung: negativ
Mäuse 1 ccm ip.: leben	Mäuse 0,05 ccm ip.: tot
Meerschweinchen, 240 g Körpergewicht, ip. 20 ccm: leben	Meerschweinchen, 240 g Körpergewicht, ip. 0,75 ccm: tot
Kaninchen iv. pro 1 kg Körpergewicht 4 ccm: leben	Kaninchen iv. pro 1 kg Körpergewicht 0,2 ccm: tot
Hämolysin d. h. m. = 0,5 ccm	Hämolysin d. h. m. = 0,0005 ccm
Leukocidin d. l. m. = 0,5 ccm	Leukocidin d. l. m. = 0,001 ccm
Nekrosegift d. n. m. = 0	Nekrosegift d. n. m. = 0,0025 ccm

Das Filtrat der 5 Tage alten Kultur besitzt somit lediglich plasmakoagulierende, aber keine toxischen Eigenschaften, während das Filtrat der 10 Tage alten Kultur starke leukocide, hämolysierende, nekrotisierende und letale, aber keine plasmakoagulierende Wirkung zeigt.

Gegen die Identität des Plasmagerinnungsstoffes mit den anderen toxischen Filtratsubstanzen sprechen auch die Ergebnisse von Thermoresistenzversuchen. Während bei den toxischen Filtraten durch $\frac{1}{2}$ bzw. 1stündiges Erhitzen auf 56° die leukociden, hämolysierenden, nekrotisierenden und tiertötenden Eigenschaften vollständig zerstört werden, bleibt die plasmakoagulierende Fähigkeit

erhalten. Der Gerinnungsstoff verträgt noch Temperaturen von 70—80° ohne an seiner Wirksamkeit einzubüßen.

Weitere Untersuchungen, welche die Frage der Einheit oder Mehrheit von Toxinen in den Staphylokokkenkulturfiltraten klären sollten, wurden von PARKER und GÜNTHER in der Weise ausgeführt, daß sie toxische Filtrate mit roten Kaninchenblutzellen versetzten und dann die so behandelten Filtrate auf ihre nekrotisierenden und tiertötenden Fähigkeiten prüften. Hierbei wurde festgestellt, daß das Hautgift in gleicher Stärke in den mit Erythrocyten behandelten wie in den nicht behandelten Filtraten vorhanden war, während der Hämolysegehalt in den behandelten Filtraten beträchtlich herabgesetzt schien. Sie schließen hieraus, daß das Hautgift prinzipiell von dem Hämolysein verschieden ist. Die Beobachtungen PARKERS habe ich einer eingehenden Nachprüfung unterzogen, konnte aber ihre Befunde in Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen von BURNET nicht bestätigen. Bei der Ausführung der Untersuchungen wählten wir die gleiche Versuchsanordnung wie PARKER: Zu 1 ccm gewaschener Kaninchenerythrocyten wurden in Reagensgläsern 2 ccm Staphylokokkenfiltrat und 2 ccm NaCl-Lösung gegeben, die Röhren gut durchgeschüttelt, mit Paraffin verschlossen, 2 Stunden im Wasserbad bei 37° und über Nacht im Eisschrank gehalten. Kontrollröhren, die keine Blutzellen enthielten, wurden in der gleichen Weise behandelt. Am nächsten Morgen wurden die mit Blutzellen besetzten Röhren zentrifugiert, die überstehende rötlich gefärbte aber klare Flüssigkeit abgegossen und wie die Kontrollen auf die verschiedenen toxischen Eigenschaften untersucht.

Erwähnt sei noch, daß als *Hämolyseineinheit* (Dosis haemolyticans minima) diejenige Filtratmenge bezeichnet wurde, die 1 ccm 1%iges Kaninchenblut nach 1stündigem Brutschrankaufenthalt bei 37° vollständig auflöst, als *Nekroseinheit* (Dosis necroticans minima) diejenige Filtratmenge, die in der Kaninchenhaut eine Nekrose von 1 cm Durchmesser hervorruft und als *letale Dosis* (Dosis letalis minima) diejenige Filtratmenge, die ein Kaninchen von 1000 g Gewicht in einer Stunde tötet.

Die nachstehende Tabelle gibt die Vergleichswerte des mit Blutzellen behandelten und des unbehandelten als Kontrolle dienenden Filtrates wieder:

	Hämolyse- dosis	Hautgift- dosis	Letale Dosis
Unbehandeltes Filtrat	0,01	0,005	1,0
Mit Erythrocyten behandeltes Filtrat	0,1	0,025	2,5

Diese Versuche wurden mit verschiedenen Giften in der gleichen Weise häufiger mit stets denselben übereinstimmenden Ergebnissen wiederholt. Hieraus geht hervor, daß bei den mit roten Blutzellen behandelten Filtraten eine Herabsetzung sowohl der hämolyseierenden, wie auch der nekrotisierenden und tiertötenden Eigenschaften eintritt. Die Befunde dieser Absorptionsversuche dürften eine *weitere Bestätigung* unserer Annahme sein, daß *die drei verschiedenen Filtratwirkungen* (Hämolyse, Nekrose, letale Wirkung) *alle Äußerungen einer antigenen Substanz sind und sprechen somit für die Einheit des Staphylokokkengiftes.*

Ein weiterer wichtiger Beweis für die Richtigkeit der Unitätstheorie ist auch die Tatsache, daß ein mit einem toxischen Staphylokokkenkulturfiltrat hergestelltes Immunserum gleichzeitig *alle* Toxinwirkungen zu neutralisieren vermag, worauf jedoch später noch ausführlicher eingegangen werden soll. *Die hämolysierenden, nekrotisierenden, leukociden und letalen Eigenschaften bestimmter Staphylokokkenkulturfiltrate sind meines Erachtens die charakteristischen Merkmale des eigentlichen Staphylokokkentoxins.* Es empfiehlt sich deshalb erst dann von einem Staphylokokkentoxin zu sprechen, wenn das Kulturfiltrat gute hämolysierende, nekrotisierende und letale Wirkung besitzt, analog dem Diphtherietoxin, das auch erst dann als Gift angesprochen wird, wenn das Kulturfiltrat bei Meerschweinchen in genau zu bestimmender Konzentration Todwerte gibt und Hautnekrosen erzeugt. Hochwirksame Gifte werden naturgemäß auch nur von bestimmten besonders toxischen Stämmen gebildet, auch macht das Staphylokokkengift ähnlich dem Diphtherietoxin während der Aufbewahrung Umwandlungen durch, die zum Teil auf die Bildung von Toxoiden zurückzuführen sind. Dies kann zur Folge haben, daß die letale Wirkung stärker abgeschwächt ist als die hämolysierenden Fähigkeiten. Da jedoch im allgemeinen die stark toxischen Filtrate ziemlich konstante Beziehungen in ihren hämolysierenden, nekrotisierenden und letalen Eigenschaften aufweisen, so lassen sich auch die bei den Toxinauswertungen auf verschiedene Weise gefundenen Werte in ein *gegenseitiges quantitatives Verhältnis* bringen. So war beispielsweise bei den von PARKER und GÜNTHER untersuchten Filtraten eine letale Einheit äquivalent 25 Hämolysin-, 80—100 Nekrose- und 5—20 Leukocidineinheiten. Bei schwach toxischen Filtraten kamen auf eine letale Einheit 40—60 Hämolysin-, 80—300 Nekrose- und 5—20 Leukocidineinheiten. Da von H. GROSS wie weiter oben erwähnt andere Einheitsbezeichnungen gewählt waren, entsprach in seinen Versuchen eine letale Einheit 40 Nekrose- und 300—400 Hämolysineinheiten. Diese Zahlen wurden bei vergleichenden Untersuchungen mehrerer Staphylokokkengifte wiederholt gefunden.

IV. Die Immunitätsreaktionen, die von den lebenden Staphylokokken oder deren Kulturfiltraten im menschlichen und tierischen Körper hervorgerufen werden.

Die natürliche oder künstliche Infektion mit lebenden virulenten Staphylokokken ruft im menschlichen und tierischen Organismus die Bildung von Antikörpern hervor, die teils gegen die Bakterien selbst teils gegen deren Gifte gerichtet sind. Will man nun künstlich Sera herstellen, die vorzugsweise gegen die Gifte eingestellt sind, also einen hohen Gehalt an Antitoxinen aufweisen, so müssen die Versuchstiere (Pferde oder Kaninchen) nur mit hochwirksamen Staphylokokkentoxinen behandelt werden, während durch die Immunisierung der Tiere mit abgetöteten Staphylokokkenkulturen Sera erhalten werden, die Agglutinine und Präcipitine aber keine Antitoxine besitzen. Man kann somit nach der Natur der Antikörper, sowie nach der Herstellungsart und Wirkungsweise der Sera *antitoxische* und *antibakterielle* Staphylokokkenserum unterscheiden. Ob aber in den antibakteriellen Immunseren neben Agglutininen und Präcipitinen auch bactericide Stoffe vorhanden sind, ist bis heute noch eine viel umstrittene und noch unentschiedene Frage. Während von den älteren Autoren

wie WHITE, WRIGHT, HAHN, v. LINGELSHEIM, PRÖSCHER, NEISSER u. a. die Existenz bactericider Stoffe in Normal- und Immunsereen von Mensch und Tieren abgelehnt wird, sprechen neuere Arbeiten mehr dafür. So fand FINUCCI, daß nach Einspritzung virulenter Staphylokokken die Bactericidie beim Kaninchen ihren Höhepunkt im Blute nach 30 Stunden, in den Geweben nach 36 Stunden erreicht. Auch CERUTI konnte bei seinen experimentellen Kanincheninfektionen mit einem mäßig virulenten Stamm feststellen, daß bereits 24—48 Stunden nach der Infektion das ganze System der Abwehrkräfte vom Organismus mobilisiert wird. Die stärksten Veränderungen werden im reticuloendothelialen System angetroffen. In den Drüsen mit innerer Sekretion werden im Verlaufe einer Staphylokokkeninfektion weniger Keime nachgewiesen als in den anderen Organen (FINUCCI, CUCCO). Das Auftreten der Immunitätserscheinungen hängt nach FIORIO sehr von der Virulenz und Pathogenität des Staphylokokkenstammes ab. Während die Blutbactericidie bereits nach 1—2 Tagen deutlich auftreten soll, zeigen die Gewebe, die normalerweise keine bactericiden Eigenschaften haben, solche erst am 12.—13. Tage der Krankheit. Gleichzeitig mit der Bactericidie soll das Blut auch ein starkes phagocytäres Vermögen erlangen. Die Reaktionen von Seiten des reticuloendothelialen Systems gehen dem Auftreten der humoralen Immunitätsreaktionen voraus, sie sind gering in der Leber und Niere, stärker in der Milz. Beim Menschen sollen die bactericiden Serumkräfte großen individuellen und zeitlichen Schwankungen ausgesetzt sein, und können nach Beobachtungen von DAVANZO durch chirurgische Eingriffe eine Steigerung erfahren. WOLFF konnte durch intravenöse Einspritzung abgetöteter Staphylokokken oder durch Einreiben lebender Keime in die Haut von Kaninchen bactericide Eigenschaften in dem Blute der so behandelten Tiere nachweisen. Nach PETTERSON sind die polynukleären Leukocyten und nicht die keimtötenden Substanzen der Körperflüssigkeiten das antibakterielle Agens, das die Widerstandsfähigkeit gegen die Kokkeninfektion bedingt. Eine Immunisierung mit Staphylokokken führt daher auch nicht zu einer Neubildung bakteriolytischer Antikörper. Aus diesem Grunde soll ein Immunsereum nicht stärker keimtötend wirken als ein Normalserum.

Auch wir haben eine Anzahl von Seren, die teils mit lebenden, teils mit abgetöteten Kulturen teils auch mit Staphylokokkentoxinen hergestellt waren, untersucht, konnten aber *keine bactericiden Eigenschaften* in den Immun- wie auch in Normalseren nachweisen. Ein therapeutischer Erfolg ist meines Erachtens von den antibakteriellen Seren nicht zu erhoffen.

Dem Thema der Arbeit entsprechend interessieren hier natürlich in erster Linie die antitoxischen Staphylokokkenserum, denen auch von klinischer Seite letzthin immer größere Beachtung geschenkt wird. Da bei jeder Staphylokokkeninfektion, sofern sie nicht auf die obersten Haut- und Schleimhautschichten beschränkt bleibt, sondern einen größeren Gewebsbezirk befällt, wie beispielsweise bei Phlegmonen, Karbunkeln, Empyemen, Osteomyelitis und ähnlichen stets Toxine in das Blut gelangen (Toxinämie), so lassen sich in dem Blutserum auch Antitoxine in kleinerer oder größerer Menge nachweisen. Die Bildung des Antitoxins ist jedoch von der Dauer der Erkrankung und der Widerstandskraft des Erkrankten abhängig. Von Tieren läßt sich ein gut wirksames antitoxisches Staphylokokkenserum nur dann erhalten, wenn zur Giftgewinnung geeignete und gute toxinbildende Kulturen und zur Immunisierung starke

Toxine verwandt werden. Der Antitoxingehalt der Immunsera kann entsprechend der verschiedenen toxischen Fähigkeiten des Staphylokokkengiftes auch auf verschiedene Weise bestimmt werden. So besitzt ein gutes antitoxisches Serum in gleicher Weise eine neutralisierende Wirkung gegenüber den hämolysierenden, leukociden, nekrotisierenden und letalen Eigenschaften des Toxins.

In den folgenden Kapiteln sollen nun zunächst im einzelnen die verschiedenen Antikörperwirkungen besprochen und daran anschließend deren Beziehungen zueinander ausführlicher erörtert werden.

1. Antihämolsin.

Das Staphylokokkenhämolsin ist bekanntlich noch dadurch charakterisiert, daß es durch ein spezifisches Antihämolsin nach den Gesetzen der multiplen Proportionen neutralisiert wird, und daß das mit dem Lysin *eines* Staphylokokkenstammes erhaltene Antihämolsin die Hämolysen *aller* Staphylokokkenstämme zu neutralisieren vermag (NEISSER, WECHSBERG, OTTO, VEIEL, BURNET, PARKER). Immunisatorisch läßt sich ein hochwertiges Antihämolsin von Kaninchen und Pferden durch intravenöse oder subcutane Injektionen wirksamer Lysine evtl. lebender Keime, nicht dagegen durch Behandlung mit abgetöteten Staphylokokkenkulturen gewinnen. Die Prüfung der antihämolytischen Sera geschieht bekanntlich in der Weise, daß nach Feststellung der Dosis haemolyticans minima eines Filtrathämolsins das 5fache oder 10fache derselben (durch NaCl-Lösung auf das Volumen von 1 ccm aufgefüllt) mit fallenden Mengen der zu untersuchenden inaktivierten Seren (je 1 ccm der Serumverdünnungen $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{10240}$) zusammengebracht werden. Nach Istündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° C. werden je 1 ccm 1% Kaninchenblut zu den Filtratserumgemischen hinzugegeben und die Ständer wieder für 1 bzw. 2 Stunden in den Brutschrank gestellt; dann erfolgt die Ablesung. Der Wert des Serums wird nach derjenigen Serumverdünnung angegeben, die jegliche Lyse und Agglomeration verhindert. Für jeden Versuch sind natürlich eine Anzahl von Kontrollen erforderlich.

In Übereinstimmung mit den Untersuchungsbefunden von KRAUS, NEISSER und WECHSBERG fand auch GROSS in normalen Menschen-, Pferde-, Rinder- und Hammelseren oft erhebliche Mengen von Antihämolsinen, die deutlicher nachweisbar waren, wenn anstatt der 10fachen die 2-, 3- oder 5fache Dosis haemolyticans minima für die Austitrierungen gewählt wurden. Für die Auswertung der Immunsera wurde nach dem Vorschlage von H. BRAUN und HOMUTH die 10fach lösende Lysindosis benutzt, um durch die große Hämolsinmenge den Einfluß des „normalen“ Antihämolsins auszuschalten. Es zeigte sich, daß von Pferden und Kaninchen hergestellte antihämolytische Immunsera noch in Dosen von 0,005—0,0001 ccm und die Sera von Staphylomykotikern in Mengen von 0,05—0,025 ccm die Hämolysen komplett hemmten. Einen Überblick über den Antihämolsingehalt verschiedener Sera gibt die Tabelle auf S. 549.

Daß die Antihämolsine auch im Tierkörper gegen die durch die Hämolsininjektionen hervorgerufenen Blutveränderungen schützen, konnte auch GROSS in Bestätigung der Mitteilungen von KRAUS und LUDWIG feststellen. Das hierfür geeignete Versuchstier ist das Kaninchen. Austitrierungen antihämolytischer Immunsera werden jedoch zweckmäßiger im Reagensglasversuch vorgenommen, da diese Methode exakter, bedeutend einfacher und weniger kostspielig ist.

Prüfung des Antihämolysingehaltes verschiedener Sera.

Versuchsordnung: 10fach lösende Hämolysindosis (0,1 cem) Volumen 1,0 cem
+ 1 cem Serumverdünnungen $\frac{1}{5}$ bis $\frac{1}{10240}$.

1 Stunde Brutschrankaufenthalt 37° C

+ 1 cem 1%ige Kaninchenerythrocytensuspension. Ablesung nach 1stündigem
Brutschrankaufenthalt bei 37°.

Sera	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	$\frac{1}{640}$	$\frac{1}{1280}$	$\frac{1}{2560}$	$\frac{1}{5120}$	$\frac{1}{10240}$	K.
<i>Normalsera vom:</i>													
Menschen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kaninchen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pferd					—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hammel					—	—	—	—	—	—	—	—	—
Rind					—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Patientensera:</i>													
Osteomyelitis acuta . .							—	—	—	—	—	—	—
Osteomyelitis chronica .										—	—	—	—
Carbunkel						—	—	—	—	—	—	—	—
Furunkulose			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Paranephritischer Absceß										—	—	—	—
Kniegelenkempyem . .								—	—	—	—	—	—
Knochentuberkulose . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Knochenlues	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Immunsera:</i>													
Antitoxisches Staphylo-													
kokken-Pferdeserum .												—	—
Aggl. Staphylokokken-													
Kaninchenserum . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Aggl. Pneumokokken-													
Kaninchenserum . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Diphtherie-Pferdeserum .				—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Die *Antihämolysin-* oder *Antistaphylolysinreaktion* spielte auch in der klinischen Medizin vor einigen Jahren eine gewisse Rolle, geriet dann aber immer mehr in Vergessenheit, obwohl sie nach meinem Dafürhalten mehr beachtet und häufiger angewandt zu werden verdient. Durch die Arbeiten von NEISSER und WECHSBERG, BRUCK, MICHAELIS-SCHULTZE, WEICHARDT, COENEN, BRAUN-HOMUTH, ROST, GOETZE, GRAEF, ROSENBERG und andere Autoren wurde die Brauchbarkeit der Reaktion festgestellt und als wertvolle diagnostische Methode empfohlen. Vor allem ist die Reaktion auch nach eigenen Erfahrungen von großer differentialdiagnostischer Bedeutung bei chronischen Knochenerkrankungen, bei denen durch den Ausfall der Reaktion die Diagnose häufig erleichtert gelegentlich erst ermöglicht wird. Es kommen hier Knochentuberkulose, Lues, Osteomyelitis, Knochengeschwülste und andere Erkrankungen in Frage, bei denen der negative wie der positive Reaktionsbefund von Wert sind. So gelang es uns bei zwei klinisch unklaren Fällen von Knochenerkrankungen durch die Ausführung der Antihämolysinreaktion, der Komplementbildung auf Tuberkulose

und der Wassermannreaktion die Diagnose durch den Ausfall der serologischen Methoden zu stellen. In dem einen Falle handelte es sich um eine Osteomyelitis, in dem anderen um eineluetische Knochenaffektion. Bei der Beurteilung der Ergebnisse muß jedoch die Einschränkung gemacht werden, daß die Reaktion nicht nur *während* des Bestehens der Staphylokokkenerkrankung sondern auch noch nachher positiv sein kann, daß sie kleinere Infektionen wie Furunkel und Panaritien nicht anzuzeigen braucht, und daß sie eher von offenen als von geschlossenen Herden aus auftritt.

Ein prognostischer Wert wird der Antihämolyse-reaktion von den meisten Autoren abgesprochen. Ich hatte jedoch Gelegenheit mehrere Fälle von schwerer Osteomyelitis und paranephritischen Abscessen wiederholt serologisch zu untersuchen und konnte beobachten, daß die Patienten mit einem hohen Antihämolysegehalt des Serums eine schnellere Heilung zeigten als diejenigen mit einem schlechten Serumtiter. Vor allem fiel das raschere Zurückgehen der toxämischen Krankheitserscheinungen auf. Von BENEDEK wird dem Antihämolyse des normalen Pferdeserums eine besondere therapeutische Wirksamkeit bei der lokalen Behandlung von Staphylokokken der Haut zugeschrieben. Nach Incision der Furunkel oder Karbunkel wird die Wunde mit Tampons und Kompressen, die mit normalem Pferdeserum getränkt sind, bedeckt und verschlossen. Hierdurch soll eine schnellere Heilung eintreten. Einem antitoxischen Staphylokokkenpferdeserum, das einen 50—100fach höheren Antihämolysegehalt besitzen kann, kommt nach meiner Ansicht eine weit größere giftneutralisierende Wirkung und dadurch auch eine bessere therapeutische Wirksamkeit zu. Ich würde daher für diesen Zweck anstelle des normalen Pferdeserums den Gebrauch des antitoxischen Staphylokokkenpferdeserums empfehlen.

2. Antileukocidin.

Ein wirksames Antileukocidin konnte v. D. VELDE bei Kaninchen durch subcutane Einspritzungen von leukocidinhaltigem Pleuraexsudat herstellen, das durch Injektion lebender Staphylokokken in die Brusthöhle von Kaninchen gewonnen war. NEISSER und WECHSBERG berichten über ein Antileukocidin, das sie durch Immunisierung von Kaninchen und Ziegen mit Filtraten älterer Bouillonkulturen erhalten hatten. Auch GROSS verwandte zur Immunisierung von Kaninchen leukocidale Filtrate älterer Bouillonkulturen und prüfte den Antileukocidingehalt seiner Immunsera nach den Angaben von NEISSER und WECHSBERG in folgender Weise: Eine konstante Leukocidinmenge (z. B. 0,1 ccm) wird mit fallenden Serummengen (1,0—0,01 ccm) für 1 Stunde im Brutschrank bei 37° zusammengebracht und die Leukocyten werden in der doppelten Dosis minima reducens, z. B. 0,5 ccm zugesetzt. Diese läßt man 1½ Stunden auf das Leukocidin-Antileukocidingemisch einwirken und gibt dann je 2 Tropfen verdünnter Methylenblaulösung hinzu. Diese Befunde werden nach weiterem 2stündigen Brutschrankaufenthalt abgelesen. Diejenigen Sera, die durch Behandlung der Kaninchen mit stark leukocidalen Filtraten 2—3 Wochen alter Bouillonkulturen gewonnen waren, zeigten noch in einer 100fachen Verdünnung eine antileukocidale Wirkung, während in denjenigen Seren, zu deren Herstellung abgetötete Staphylokokken benutzt waren, keine nennenswerten Mengen von Antileukocidin nachgewiesen wurden.

3. Antinekrotoxin.

Wie das Hämolyisin so läßt sich auch das Hautgift durch ein antitoxisches Immuserum nach dem Gesetz der multiplen Proportionen neutralisieren (BURNET). Für die Prüfung der antitoxischen Staphylokokkenserum auf ihre antinekrotisierenden Eigenschaften bedarf es naturgemäß eines gut wirksamen Nekrosegiftes, das entweder in flüssiger oder getrockneter Form Verwendung finden kann. Die Trockengifte sind wegen ihrer unbegrenzten Haltbarkeit geeigneter. Von dem Toxin muß in Vorversuchen die *Dosis necroticans minima* d. h. diejenige Giftmenge bestimmt werden, die intracutan eingespritzt bei Kaninchen innerhalb von 24 Stunden eine Nekrose von 1 ccm Durchmesser hervorruft. Von einem Kulturfiltrat war bei einer Injektionsdosis von 0,5 ccm eine 50fache und von einem Trockengift eine 200fache Verdünnung notwendig. Die *Dosis necroticans* bleibt bei den Auswertungen konstant, das Serum wird in verschiedenen Verdünnungen mit dem Toxin gemischt und Kaninchen intracutan in einer Dosis von 0,5 ccm eingespritzt. Toxin und Serum läßt man vor der Injektion eine Stunde im Brutschrank bei 37° C binden. An demselben Tiere werden gleichzeitig Serum- und Toxinkontrollen angelegt und zum Vergleich ebenfalls Gemische von Nekrosegift mit Normal- oder einem anderen Immuserum. Während die mit abgetöteten Staphylokokken hergestellten Sera auf das Hautgift keinen neutralisierenden Einfluß ausüben, vermögen die mit nekrosierenden Kulturfiltraten gewonnenen Immuserum die nekrotisierende Giftwirkung noch in einer 1000—2000fachen Verdünnung aufzuheben. Normale Kaninchen- und Pferdesera wie auch Diphtherie- und Tetanus-Pferdesera enthalten keine das Hautgift neutralisierenden Antikörper (GROSS).

Die antinekrotisierende Wirkung des Staphylokokkenserums läßt sich somit im Intracutanversuch bei Kaninchen recht gut nachweisen. Auch beim Menschen kann eine Serumauswertung in ähnlicher Weise vorgenommen werden, während die Intracutanmethode bei Ziegen versagt, da die Ziegenhaut gelegentlich schon auf die Serumeinspritzungen allein starke Reaktionen zeigt, was bei Kaninchen nicht der Fall ist.

Eine aktive Toxinimmunität der Haut kann beim Kaninchen leicht durch wiederholte intradermale oder intravenöse Injektionen eines nekrotisierenden Staphylokokkengiftes erzeugt werden (BURNET, PARKER).

4. Antitoxin.

Da das Staphylokokkentoxin neben seinen hämolyisierenden und nekrotisierenden Eigenschaften auch die Fähigkeit besitzt, nach parenteraler Einverleibung kleiner Mengen Versuchstiere (Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse) akut zu töten, so müssen auch die antitoxischen Staphylokokkenserum durch Neutralisierung des Toxins eine schützende bzw. heilende Wirkung im Tierversuch ausüben können.

BURNET führte die Versuche in der Weise aus, daß er eine konstante Toxinmenge mit verschiedenen Serumdosen zusammenbrachte, 15 Minuten bei Zimmertemperatur binden ließ und dann die Gemische Kaninchen intravenös injizierte. Die Tabelle auf S. 552 gibt ein Versuchsprotokoll wieder:

Werden die Serum- und Toxininjektionen den Kaninchen zeitlich getrennt gegeben, und zwar so, daß zunächst das Serum und in verschieden langen

Zeitabständen das Toxin injiziert wird, so zeigt sich, daß eine passive Immunität durch das Immenserum erreicht wird, daß aber die giftneutralisierende Wirkung um so größer ist, in je stärkerer Konzentration das Serum noch im Blute des Versuchstieres kreist, d. h. je kürzer das zeitliche Intervall zwischen der Serum- und der später erfolgten Toxininjektion ist. In eigenen Versuchen, in denen

Kaninchen	Toxindosis pro 1 kg Körpergewicht	Serumdosis pro 1 kg Körpergewicht	Befund
213	1 ccm	0	Tod nach 3 Minuten
223	1 „	0	„ „ 3 „
219	1 „	0,05 ccm	„ „ 10,5 „
214	1 „	0,1 „	überlebend
226	1 „	0,1 „	„

Mäuse verwandt wurden, fanden wir, daß alle die Tiere überlebten, die das Serum bis zu 4 Stunden nach der sicher tödlichen Toxindosis erhalten hatten. Überträgt man diese tierexperimentellen Beobachtungen auf die Anwendung des Staphylokokkenserums beim Menschen, so würde der therapeutische Erfolg in Fällen von schweren Staphylokokkeninfektionen und Intoxikationen um so besser sein, je frühzeitiger das Serum injiziert wird.

Auch für den Giftneutralisierungsversuch können weiße Mäuse benutzt und die Serumauswertung nach der Giftserummischungsmethode vorgenommen werden. In Vorversuchen wird die für Mäuse sicher tödliche Giftmenge (Dosis letalis minima) bestimmt, das Zehnfache derselben mit fallenden Serumverdünnungen ($\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{1000}$) gemischt, eine Stunde bei 37° C im Brutschrank gehalten, und die Gemische werden dann Mäusen intraperitoneal oder intravenös eingespritzt.

Die nachstehende Tabelle zeigt den Auswertungsversuch eines antitoxischen Staphylokokkenserums.

Versuchstier	Toxin-Serummischung nach 1 Std. 37° 0,6 ccm intraperitoneal		Ergebnis	
	Toxindosis 0,3 ccm ip.	Serumdosis 0,3 ccm ip.	nach 1 Tag	nach 2 Tage
Maus	10 d. l. m.	$\frac{1}{10}$ Serumverdünnung	gesund	gesund
Maus	10 d. l. m.	$\frac{1}{25}$ „	„	„
Maus	10 d. l. m.	$\frac{1}{50}$ „	„	„
Maus	10 d. l. m.	$\frac{1}{100}$ „	„	„
Maus	10 d. l. m.	$\frac{1}{200}$ „	krank	„
Maus	10 d. l. m.	$\frac{1}{300}$ „	tot	—
Maus	10 d. l. m.	$\frac{1}{400}$ „	„	—
Maus	10 d. l. m.	$\frac{1}{500}$ „	„	—
Kontrollmaus .	10 d. l. m.	—	„	—
Kontrollmaus .	10 d. l. m.	—	„	—
Kontrollmaus .	—	$\frac{1}{10}$ Serumverdünnung	gesund	gesund

Wie aus der Tabelle ersichtlich, blieben diejenigen Mäuse am Leben, die das Serum bis zu einer Verdünnung von 1 : 200 = 0,0015 ccm erhalten hatten. Die Mäuse mit höheren Serumverdünnungen sowie die Kontrollmäuse starben

innerhalb von 2 Tagen. Normale Menschen-, Pferde- und Rindersera wie auch agglutinierende Staphylokokken-Kaninchensera zeigten im Mäuseversuch keine giftneutralisierende Wirkung. Sera von Pyomykotikern vermochten dagegen in Mengen von 0,05—0,01 ccm die 10fache Dosis letalis minima im Mäuseversuch zu neutralisieren. An Stelle der löslichen Filtratgifte können natürlich auch geeignete Trockengifte mit gleichem oder sogar besserem Erfolg verwandt werden.

5. Die Beziehungen der Antikörperwirkungen zueinander.

Wie die verschiedenen Wirkungen des Staphylokokkentoxins, so lassen sich auch die verschiedenen Gegenwirkungen des Antitoxins in quantitative Beziehungen zueinander bringen. Die wichtigsten Antikörperreaktionen sind bekanntlich die antihämolisierenden, antinekrotisierenden und antiletalen Eigenschaften des Staphylokokkenserums. Der Antitoxingehalt der Staphylokokkenimmunsera kann daher auf dreierlei Weise bestimmt werden:

1. Im Reagensglasversuch durch Austitrierung des Antihämolsins.
2. Im Intracutanversuch bei Kaninchen.
3. Im Mäuseversuch.

Unter Zugrundelegung der in den vorhergehenden Kapiteln genauer beschriebenen Toxineinheiten fanden wir bei der vergleichenden Prüfung verschiedener antitoxischer Staphylokokkenserera, daß auf eine antiletale (antitoxische Einheit 10 antinekrotisierende und 20—25 antihämolisierende Einheiten kamen. BURNET errechnete bei seinen Versuchen, daß einer antitoxischen Einheit 10 antinekrotisierende und etwa 150 antihämolisierende Einheiten entsprachen. Diese Zahlen sind natürlich abhängig von der Größe der für die Auswertungsversuche gewählten Giftmengen bzw. von dem jeweils verwandten Multiplum der Mindesttoxindosen; wir haben daher prinzipiell das 10fache derselben verwandt.

Die *einfachste Methode* zur Bestimmung des Antitoxingehaltes des Staphylokokkenserums besteht in der Ermittlung des *Antihämolsintiters*. Die Ausführung dieser Bestimmung ist auf S. 547 genau beschrieben. Um den Antitoxingehalt des Staphylokokkenserums einheitlich bezeichnen zu können, ist die Einführung eines *Standardserums* sehr zu empfehlen. Ich schlage daher vor, den Antihämolsintiter der Wertbestimmung zugrunde zu legen und ein Serum als einfach zu bezeichnen, von dem 0,01 ccm eine komplette Hemmung der Hämolyse bewirkt; 0,01 ccm würden dann einer Antitoxineinheit entsprechen. Ein Serum, von dem 0,001 ccm die Hämolyse vollkommen hemmt, wäre demnach 10fach, ein solches mit einer gleichstarken antihämolisierenden Wirkung in einer Dosis von 0,0001 ccm 100fach, oder anders ausgedrückt, das erste Serum würde in einem Kubikzentimeter 10 Antitoxineinheiten und das andere Serum 100 Antitoxineinheiten enthalten. Die Vergleichswerte für die antinekrotisierenden und antiletalen Eigenschaften des Staphylokokkenserums lassen sich dann leicht errechnen.

Die Tatsache, daß ein hochwertiges antitoxisches Staphylokokkenserum in gleicher Weise die verschiedenen Toxineigenschaften zu neutralisieren vermag, spricht auch für die Einheit des Staphylokokkengiftes. Zwecks Gewinnung hochwertiger antitoxischer Staphylokokkenserera empfiehlt sich naturgemäß das Antigen in optimaler Form zu verwenden, was bei Benutzung von Filtraten

2—3 Wochen alter Bouillonkulturen gut hämolysierender und nekrotisierender Staphylokokkenstämme zumeist der Fall ist. Eine vorherige Prüfung der Toxine auf ihre hämolysierenden, nekrotisierenden, kaninchen- oder mäusepathogenen Eigenschaften ist unbedingt erforderlich. Ein hochwertiges frisch bereitetes Gift besitzt dann die verschiedenen toxischen Eigenschaften in gleicher Stärke.

Da die Herstellung antitoxischer Immunsera von Kaninchen wegen der großen Empfänglichkeit der Tiere für dieses Gift oft auf technische Schwierigkeiten stößt, ist es ratsam, zur Immunisierung Formoltoxine (Anatoxin) zu verwenden, da diese den Vorzug der Ungiftigkeit dabei aber den gleichen antigenen Wert wie frische Toxine besitzen.

Ein besonderes theoretisches und praktisches Interesse besitzt noch die Frage nach der Existenz eines die *Plasmagerinnung hemmenden Antikörpers*. Daß verschiedene Plasmaarten bei Einsaat gleicher Mengen eines plasmakoagulierenden Staphylokokkenstammes oder auch bei Zusatz des löslichen Gerinnungstoffes bis zum Eintritt der Gerinnung verschieden lange Zeit benötigen, ist eine häufige Beobachtung. So gerinnt beispielsweise Kaninchenblutplasma meistens innerhalb von 1—2 Stunden und Rinderblutplasma erst nach 24—48 Stunden. In Pferdeblutplasma beginnt die Gerinnung durchweg nach 2 Stunden und ist nach 24—48 Stunden größtenteils oder völlig beendet. In Hammel- und Ziegenblutplasma verläuft der Gerinnungsprozeß ziemlich parallel, insofern derselbe erst nach mehreren Stunden beginnt und nach 24 bzw. 48 Stunden abgeschlossen ist. Da wir bei der Prüfung des Menschenblutplasmas stark unterschiedliche Resultate fanden, habe ich in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. MONDRY, Chir. Univ. Klinik Marburg, eine größere Anzahl von Plasmen gesunder und kranker Personen untersucht und konnte feststellen, daß in vielen Fällen in 1—2, bei anderen in 4—5 Stunden und bei einigen wenigen keine Gerinnung eintrat. Untersuchte man bei diesen Fällen auch das Blutserum auf seinen Antitoxingehalt, so zeigten in der Regel die Sera mit einem hohen Antitoxintiter eine verzögerte oder keine Plasmakoagulation. Es ging somit in diesen Fällen ein hoher Antitoxingehalt des Serums parallel mit dem negativen Ausfall der Gerinnungsreaktion. Diese Beobachtung legte die Vermutung nahe, daß es in bestimmten Staphylokokkenserum auch einen gerinnungshemmenden Antikörper gibt. Bringt man beispielsweise fallende Mengen eines antitoxischen Staphylokokkenserums mit einer konstanten Plasmamenge und einer konstanten Menge eines plasmakoagulierenden Staphylokokkenstammes oder des Plasmagerinnungstoffes zusammen, so tritt, wie die Tabelle S. 555 zeigt, bis zu einer bestimmten Serumverdünnung (0,35 ccm) keine Gerinnung ein, während normale Menschen-, Kaninchen- und Pferdesera keine neutralisierende Wirkung besitzen. Immunisatorisch kann man den gerinnungshemmenden Antikörper durch eine über längere Zeit fortgesetzte Behandlung der Kaninchen mit gerinnungsfähigen Kulturfiltraten darstellen.

Bei den Staphylokokkeninfektionen des Menschen dürfte meines Erachtens dieser Antikörper insofern eine besondere Rolle spielen, als er das so häufige Auftreten von Thrombosen während oder im Gefolge der Staphylokokkeninfektionen verhüten könnte, was nach den bisherigen klinischen Beobachtungen zutreffen dürfte, aber noch weiter untersucht werden muß. Ob eine Identität des gerinnungshemmenden Antikörpers mit dem eigentlichen Antitoxin besteht,

des Antihämolysins bestimmt werden. Um den Antitoxingehalt des Staphylokokkenserums einheitlich bezeichnen zu können, wird die Einführung eines *Standardserums* sehr empfohlen. Es wird vorgeschlagen, den Antihämolysintiter der Wertbestimmung zugrunde zu legen und ein Serum als einfach zu bezeichnen, von dem 0,01 cem eine komplette Hemmung der Hämolyse bewirkt. Da die verschiedenen Gegenwirkungen des antitoxischen Serums entsprechend den verschiedenen Wirkungen des Toxins sich leicht in quantitative Beziehungen zueinander bringen lassen, so können die Vergleichswerte für die antinekrotisierenden und antiletalen Eigenschaften des Serum aus den antihämolysierenden leicht errechnet werden.

Zwischen dem in den Filtraten bestimmter Staphylokokkenkulturen nachweisbaren Gerinnungsstoff und dem Staphylokokkentoxin scheinen wenigstens nach den bisherigen Erfahrungen *qualitative* Unterschiede zu bestehen, wofür die Ergebnisse der Thermoresistenz- und Immunisierungsversuche sowie das zum Teil zeitlich verschiedene Auftreten der Filtratstoffe in den Kulturen sprechen. Das Staphylokokkentoxin spielt in der Immunbiologie und Pathogenese von Staphylokokkeninfektionen ernsteren Grades wie bei Abscessen, Karbunkeln und der Osteomyelitis eine wichtige Rolle und verdient daher wie das Antitoxin auch klinischerseits erhöhtes Interesse.

Literatur.

- AFREMOW, M. L. and I. PILOT: Skin tests with filtrates and vaccines of staphylococcus aureus. *J. inf. Dis.* **45**, 167—171 (1929).
- ANDREI: Sulla possibilita di riprodurre sperimentalmente l'osteomielite acuta con virus filtrabili. *Ann. ital. Chir.* **6**, H. 5, 509—528 (1927).
- AZZI, A.: Sul valore specifico dell'azione immunizante del vaccino antistafilococcico alla WRIGHT e della stomosina corrispondente. *Arch. Ist. biochem. ital.* **3**, 11—28 (1931).
- BARBER, H. W.: Staphylokokkeninfektionen der Haut. *Guy's Hosp. Rep.* **80**, 152—168 (1930).
- BENEDEK: Über die artspezifische Behandlung progredienter Staphylomykosen. *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 31.
- Untersuchungen über die Wirkungsdynamik des normalen Pferdeserums als Antistaphylolysin in klinischer, bakteriologischer und histologischer Beziehung. *Z. f. Immunforsch. u. exper. Ther.* **47**, H. 2, 97—110 (1926).
- BIGGER, JOSEPH, W. BOLAND, C. R. and R. A. Q. O'MEARA: Eine neue Methode, Staphylokokkenhämolysin herzustellen. *J. of Path.* **30**, Nr 2, 271—277 (1927).
- BURNET, F. M.: Die Exotoxine des Staphylococcus aureus. *J. of Path.* **32**, 717—734 (1929).
- Die Erzeugung von Staphylokokkentoxin. *J. of Path.* **33**, 1—16 (1930).
- Die Wechselwirkungen von Staphylokokkentoxin, Anatoxin und Antitoxin. *J. of Path.* **34**, 471—492 (1931).
- CALISSANO, G.: Untersuchung über die Virulenzbestimmung des Staphylococcus. *Giorn. Batt.* **2**, Nr 7, 464—473 (1927).
- CERUTI, G.: Equilibre et difense immunitaires dans l'infection expérimentale par le staphylocoque. *Boll. Soc. Int. Microsc., sez. ital.* **3**, 312 (1931).
- CHRIST, WILH.: Untersuchungen über experimentell erzeugte hämatogene Staphylokokken-nephritiden am Kaninchen. *Beitr. path. Anat.* **85**, 291—302 (1930).
- CUCCO, GIAN P.: Die Hämophagie nach MÜLLER. *Klinisch-experimentelle Untersuchungen.* *Giorn. Batter.* **4**, 917—926 (1929).
- Les glandes andocrines et les défenses immitaires dans l'infection expérimentale par staphylocoques. *Boll. Soc. Int. Microsc., sez. ital.*, **3**, 456 (1931).
- CUZZA, TITO: Anmerkung: Experimentelle Untersuchungen über die durch Staphylococcus infizierten Meerschweinchen. *Giorn. Batter.* **7**, 65—84 (1931).
- DACK, G. M. CARY, W. E. WOOLFERT, ORAM and HAZEL WIGGERS: An outbreak of food poisoning proved to be due to a yellow haemolytic Staphylococcus. *J. prevent. Med.* **4**, 167—175 (1930).

- DAVANZO, IVO: Untersuchungen über die bactericiden Kräfte des Blutes. *Giorn. Batter.* **6**, 71—79 (1932).
- DOLMAN, C. F.: Pathogenic and Antigenic Properties of Staphylococcus Toxin. *Canad. publ. Health J.*, März 1932.
- DORMAL, J.: Beitrag zur Untersuchung über das Phänomen, genannt Staphylokokken-hämophagie, beschrieben von L. MÜLLER. Inaktivierende Wirkung von adsorbierenden Pulvern. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, Nr 26 (1927).
- DUDGEON, LEONARD and H. K. GOADBY: Weitere Beobachtungen über Staphylokokken unter besonderer Berücksichtigung ihrer Hämolysinbildung und ihrer Variabilität. *J. of Hyg.* **30**, 180—195 (1930).
- — The examination of the tissues and some observations on the blood platelets of rabbits at intervals of five minutes, and later, after intravenous inoculations of staphylococcus aureus and indian ink. *J. of Hyg.* **31**, 247—256 (1931).
- ERLSBACHER, OTTO u. PAUL SAXL: Über Hautreaktionen mit Strepto- und Staphylokokkento-oxinen speziell bei septischen Erkrankungen. *Wien. klin. Wschr.* 1932, Nr 2.
- FELSENTHAL, WILH.: Über Staphylokokkensepsis. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **42**, 185 bis 262 (1930).
- FINUCCI: Equilibri delle difese immunitarie nell'infezione da stafilococco piogeno aureo. *Giorn. Batter.* **6**, 659—672 (1931).
- FIORIO, C.: Equilibri delle difese immunitarie nell'infezione da stafilococco piogeno aureo. *Giorn. Batter.* **6**, 635—658 (1931).
- FISCHER, A. W.: Über Bakteriengifte als Knochenneubildungsreiz. *Klin. Chir.* **167**.
- GIVIA, COSMO: Die Leukocytose bei den experimentellen Infektionen mit Staphylococcus pyogenes aureus. *Ann. Clin. med. e Med. sper.* **16**, H. 4, 249—281 (1926).
- GOBBI, L.: Ricerche sperimentali sul supposto virus osteomielitico. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **8**, 609 (1929).
- GRAEF: Die diagnostische Bedeutung der Antistaphylolysinreaktion. *Brun's Beitr.* **95** (1915).
- GRÉGOIRE, CH.: Ein Beitrag zum Studium der „Staphylokokkenhämophagie“ von L. MÜLLER *Inst. d. bactériol., Univ. Liège, Sang* **4**, 546—597 (1930).
- GROSS, H.: Über Virulenz und Virulenzprüfungsmethoden von Staphylokokken. *Klin. Wschr.* 1927, Nr 48.
- Über das Verhalten der Staphylokokken in der Plasmakultur. *Zbl. Bakter. I Orig.* **107**, H. 4/5.
- Über Staphylokokkenfermente. *Zbl. Bakter. Orig.* **108** (1928).
- Zur Biologie der Staphylokokken. *Z. Immun.forsch.* **59** (1928).
- Über Bildung und Nachweis des Staphylokokkentoxins. *Z. Hyg.* **109**, H. 3 (1929).
- Über Herstellung und Auswertung des Staphylokokkenserums. *Klin. Wschr.* 1929, Nr 23.
- Die Hämolysine und Nekrosegifte der Staphylokokken, Streptokokken und Colibacillen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **115** (1930).
- Der Plasmagerinnungsstoff der Staphylokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **122** (1931).
- Das Filtrathämolysin der Staphylokokken. *Zbl. Bakter. Orig.* **123** (1931).
- Die Kulturfiltratstoffe der Staphylokokken und deren Beziehungen zueinander. *Z. Immun.forsch.* **73**, H. 1/2 (1931).
- Das Toxin des Staphylococcus pyogenes aureus. *Klin. Wschr.* 1932, Nr 35.
- Über das SCHWARTZMANSche Allergiephänomen. *Zbl. Bakter. I Orig.* 1931, H. 1/3 (Beiheft).
- HACH, J. u. V. MELNYK: Zur Frage über Gewebeeinfektion und Gewebeimmunität. II. *Ukrain. med. Visti* **3**, Nr 5, 21—24 und deutsche Zusammenfassung 1927.
- JEMMA: Sul virus ultra-filtrabile osteomielitico. *Pediatr. riv.* **37**, 353—358 (1929).
- JORDAN, E. O.: The production by Staphylococci of a substance causing food poisoning. *J. amer. med. Assoc.* **94**, 1648—1650 (1930).
- The role of staphylococci in food poisoning. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 741 bis 742 (1930).
- JURA, VINCENZO: Das filtrierbare osteomyelitische Virus. *Policlinico, sez. chir.*, **38**, 184 bis 200 (1931).
- KOBAK, A. J. and I. PILOT: Skin reactivity of mothers and infants to Staphylococcus aureus filtrate and vaccine. *Prov. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 584—586 (1931).

- LAMARE, J. P., MAURICE LARGET et M. MOREAU: Die biologischen Behandlungsmethoden. Die Bekämpfung des Staphylococcus. Bull. méd. **1930 II**, 823—826.
- LONG, PERRIN H.: Untersuchungen über das Verhalten von Staphylokokken verschiedener Herkunft im Organismus des Meerschweinchens. Z. exper. Med. **58**, H. 3/5, 578 bis 585 (1927).
- MOROZOVA, E.: Zur Erkennung der pathogenen Staphylokokken. Mikrobiol. Ž. (russ.) **11**, 178—182 und deutsche Zusammenfassung, 1930. S. 213—214.
- MÜLLER, L.: Neue Untersuchungen über eine Spezialform von Blutzerstörung durch Mikroben: Staphylokokkenhämophagie. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, Nr 26, 900—902 (1927).
- PARKER, JULIA and EDWIN J. BANZHAF: Erzeugung von Staphylokokkenantitoxin bei Pferden. J. of Immun. **13**, Nr 1 (1927).
- PARKER, JULIA and ANNE GUNTHER: Differenzierung verschiedener toxischer Filtrateigenschaften von hämolytischen Aureus-Staphylokokken. J. of exper. Med. **1931**, Nr 3.
- PETTERSON: Staphylokokken. Z. Immun.forsch. **68**, Nr 3/4.
- PILOT, ISADORE and M. L. AFREMOW: Untersuchungen über Staphylokokkenfiltrate. J. amer. med. Assoc. **89**, Nr 12, 939 (1927).
- REMÉ, GERTRUD: Über Hautreaktionen mit Staphylokokkenkulturfiltraten. Z. Immun.forsch. **69**, Nr 1/2.
- Versuche mit Staphylokokkenkulturfiltraten. 41. Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Wiesbaden, Sitzg 10. bis 13. April 1930. Mschr. Kinderheilk. **48**, 70—73 (1930).
- ROSENBERG: Die Bedeutung der Antistaphylolysinreaktion. Arch. klin. Chir. **120** (1922).
- ROUSLACROIX et EDOUARD GIRAUD: Tödliche Staphylokokkenseptikämie. Hohe Virulenz des Keims für das Kaninchen. C. r. Soc. Biol. **96**, No 1, 47—49 (1927).
- RYLE, JOHN A.: Staphylokokkeninfektionen. Die Naturgeschichte, Prognose und Behandlung des Staphylokokkenfiebers. Guy's Hosp. Rep. **80**, 137—152 (1930).
- STEVENS, FRANKLIN and LOUIS CARP: Toxizität von Staphylococcus-Aureus-Filtraten bei Verwendung von Kokken, die von menschlichen Infektionen herkommen, und solchen aus dem Nasenrachenraum. Proc. Soc. exper. Biol. a. med. **24**, Nr 6, 592—594 (1927).
- TOOMEY, JOHN A. and S. O. FREEDLANDER: Weitere Versuche über die nicht spezifische lokale Hautimmunität gegenüber Staphylococcus aureus. J. of exper. Med. **53**, 363 bis 375 (1931).
- WOLFF, L. K.: Über die Bactericidie des Blutes und Serums gegenüber Staphylokokken. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **70 II**, Nr 13, 1411—1417 (1926).
- Über die Virulenz von Bakterien. I. Die Virulenz von Staphylokokken. Z. Immun.forsch. **62**, 1—27 (1929).

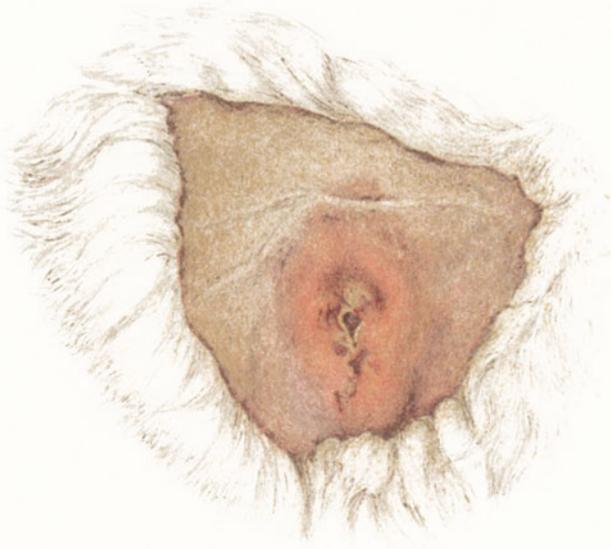


Abb. 1. Reaktion am 1. Tage nach der Injektion.



Abb. 2. Reaktion am 4. Tage nach der Injektion.



Abb. 3. Reaktion am 6. Tage nach der Injektion.

Abb. 1–3. Ausfall der Intracutanimpfung mit lebenden Staphylokokken beim Kaninchen.



Abb. 4. Reaktion am 1. Tage
nach der Einspritzung.

Abb. 5. Reaktion am 3. Tage
nach der Einspritzung.

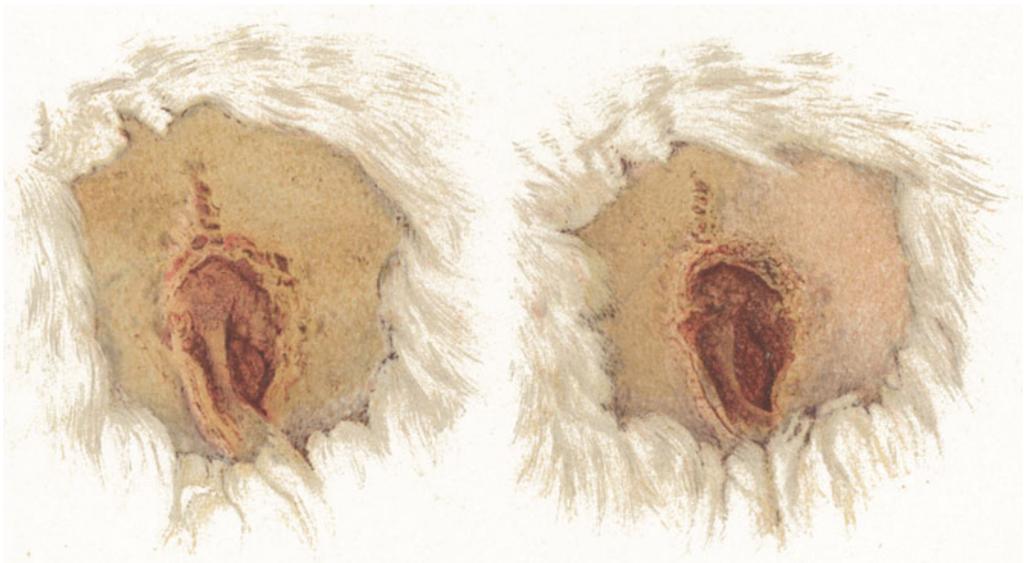


Abb. 6. Reaktion am 6. Tage
nach der Einspritzung.

Abb. 7. Reaktion am 9. Tage
nach der Einspritzung.

Abb. 4-7. Ausfall der Hautreaktion nach intracutaner Giftinjektion beim Kaninchen.



Abb. 8. Ablauf der Plasmagerinnungsreaktion.

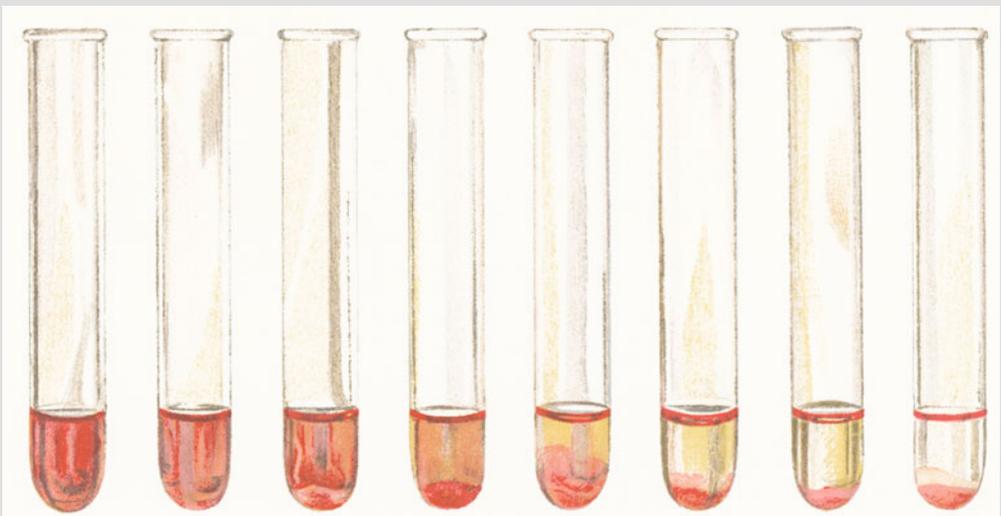


Abb. 9. Austitrierung eines Hämolytins
1 ccm verschiedene Lysinverdünnungen
+ 1 ccm 1%iges Kaninchenblut.

VII. Die Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren.

Von

WALTER KIKUTH-Düsseldorf-Elberfeld.

Mit 12 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
I. Einleitung	560
II. Oroyafieber und Verruga peruviana	560
1. Definition	560
2. Geographische Verbreitung und Geschichte	560
3. Klinik des Oroyafiebers und der Verruga peruviana.	561
4. Ätiologie	562
a) Bartonella bacilliformis, der Erreger des Oroyafiebers und der Verruga peruviana	563
b) Experimentelle Verruga beim Affen	568
5. Immunitätsstudien	571
6. Pathologische Anatomie	572
7. Übertragungsversuche	572
8. Therapie	573
9. Epidemiologie	573
III. Bartonella muris M. MAYER 1921, der Erreger der infektiösen Rattenanämie.	575
1. Definition und Geschichte	575
2. Ätiologie und Klinik	575
3. Übertragungsversuche	579
4. Immunbiologische Studien	580
5. Therapie	589
IV. Bartonella canis KIKUTH 1928	591
V. Eperythrozoon coccoides V. SCHILLING und DINGER 1928 und Bartonella muris musculi V. SCHILLING 1928	596
VI. Bartonellen bei anderen Tieren	600
1. Bartonellen beim Eichhörnchen (Sciurus vulgaris) NAUCK 1927	600
2. Bartonella opossum REGENDANZ und KIKUTH 1928	600
3. Bartonella glis glis KIKUTH 1930	601
4. Bartonella renarum DA CUNHA und MUNIZ 1926	601
5. Sonstige bartonellenartige Gebilde bei anderen Tieren	601
VII. Die Grahamellen GRAHAM-SMITH 1913	602
VIII. Erythrokonten und andere Einschlüsse	607
1. Erythrokonten von V. SCHILLING bei perniziöser Anämie des Menschen 1928	607
2. Einschlüsse bei Anämie pseudoleukaemica infantum (SCHÜFFNER)	610
Literatur	610

I. Einleitung.

Unter Bartonellen versteht man eine Gruppe von Mikroorganismen, deren Parasitennatur erst in den letzten Jahren sichergestellt werden konnte, deren Einordnung in ein System der Mikroorganismen aber weiteren Forschungen überlassen werden muß. Obgleich sie morphologisch eine große Ähnlichkeit mit den Bakterien besitzen, müssen sie doch aus vielerlei Gründen als eine gesonderte Parasitengruppe behandelt werden. Beim Oroyafieber des Menschen, einer in Peru vorkommenden bösartigen Erkrankung, sind sie als in den Erythrocyten gelegene Einschlüsse schon längere Zeit bekannt. Im Tierreich scheinen sie als Krankheitserreger und anscheinend harmlose Blutschmarotzer verbreiteter zu sein, als man bisher annahm.

II. Oroyafieber und Verruga peruviana.

1. Definition.

Mit diesen beiden Namen werden zwei Stadien einer nur in ganz bestimmten Gegenden Perus vorkommenden Infektionskrankheit bezeichnet, die durch zwei gänzlich voneinander abweichende Symptomenkomplexe charakterisiert ist. Die beiden Stadien der Erkrankung treten meistens zeitlich *hintereinander* auf und können dann den Eindruck erwecken, daß es sich um zwei ätiologisch voneinander ganz verschiedene Krankheiten handelt. Dieser Gedanke drängt sich besonders bei denjenigen Fällen auf, bei denen der eine oder andere Symptomkomplex ausbleibt oder nur wenig ausgeprägt ist. Der unitarischen Auffassung, die auf jahrzehntelangen Beobachtungen und Erfahrungen peruianischer Ärzte beruhte, stand lange Zeit die dualistische gegenüber, welche annahm, daß beide Krankheitskomplexe nichts miteinander zu tun hätten. Eine amerikanische Studienkommission unter Leitung von STRONG glaubte 1915 die dualistische Ätiologie experimentell begründen zu können, die aber von den peruianischen Ärzten ARCE und MONGE abgelehnt wurde. So ging der Widerspruch der Meinungen weiter, ohne daß die eine oder andere Anschauung sich siegreich hatte durchsetzen können. *Erst 1926 glückte es NOGUCHI und unabhängig von ihm MAYER und KIKUTH, für die ätiologische Einheit beider Erkrankungen einwandfrei den experimentellen Beweis zu erbringen.*

2. Geographische Verbreitung und Geschichte.

Das Vorkommen des Oroyafiebers und der Verruga peruviana ist eng gebunden an bestimmte Orte der peruianischen Anden, die in 400—3000 m Höhe liegen und sich durch besondere klimatische Verhältnisse auszeichnen. Es sind dies tiefe enge feuchte Täler, die geschützt vor den kalten Winden der Anden eine verhältnismäßig hohe Temperatur aufweisen und eine üppige tropische Vegetation haben. Außerhalb Perus kommt die Krankheit nirgends in der Welt vor.

Die von v. BASSEWITZ 1906 in Südbrasilien beschriebene Hauterkrankung *Angiofibroma circumscriptum cantagiosum*, die äußerlich eine gewisse Ähnlichkeit mit der Verruga peruviana zeigt, aber durchaus gutartig und ohne Fieber verläuft, sich auch histologisch anders verhält, ist mit der Verruga peruviana nicht zu identifizieren.

Die Krankheit ist jahrhundertlang bekannt. Bereits die Eroberer Perus unter Pizarro sollen daran gelitten haben. Genaue Berichte stammen aus dem Anfang des 19. Jahrhunderts. Besonders bei dem Bau der Andenbahn sollen ihre Tausende von Arbeitern zum Opfer gefallen sein.

3. Klinik des Oroyafiebers und der Verruga peruviana.

Das bösartige Stadium der Krankheit, das Oroyafieber, beginnt mit einem Prodromalstadium, das in allgemeinen Symptomen, wie Abgeschlagenheit, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Glieder- und Gelenkschmerzen zum Ausdruck kommt. Bald treten Schüttelfröste hinzu, es kommt zu Temperaturen von über 40°, die Kranken machen den Eindruck, als ob sie schwer krank seien und klagen über heftige Kopf-, Gelenk-, Muskel- und Knochenschmerzen. Es besteht eine hochgradige Schlaflosigkeit.

Das Fieber hat entweder einen intermittierenden oder remittierenden Charakter und kann in einigen Fällen mit Malariafieber verwechselt werden. In ganz schweren Fällen verläuft das Fieber in Form einer typhusähnlichen Continua. Mit Fortschreiten der Krankheit treten Störungen von seiten des Nervensystems immer mehr hervor, die sich in Unruhe und Schmerzen äußern. Der Tod kann im Subdilirium oder Koma erfolgen. Auch bestehen in vielen Fällen Druckgefühl und Schmerzen in der Bauchgegend, und die Kranken empfinden starken Brechreiz. Die Verdauung ist gestört und es können dysenterieähnliche Diarrhöen auftreten. Im Urin findet man Eiweiß; Leber-, Milz- und Lymphdrüsenanschwellungen sind fast immer vorhanden. In der Haut kommen nicht selten Hautblutungen in Form von Hämorrhagien und Petechien vor. Das charakteristischste von allen Symptomen ist aber eine gleichzeitig mit dem Fieber einsetzende fortschreitende hochgradige Anämie, wie sie wohl bei keiner anderen Krankheit, abgesehen vielleicht von ganz schweren Fällen des Schwarzwasserfiebers, beobachtet wird. Die Zahl der roten Blutkörperchen kann bei ganz schweren Fällen in wenigen Tagen auf 1 Million und darunter sinken. Der Hämoglobingehalt nimmt ab, doch bleibt der Index stets über eins.

Gleichzeitig mit der Blutzerstörung tritt aber andererseits eine starke Blutregeneration auf. Man findet neben Poikilocytose, Anisocytose, Polychromasie, basophiler Punktierung, JOLLY-Körpern und CABOTSchen Reifen auch eine große Anzahl von Normoblasten und Megaloblasten. ARCE, der wohl als bester Kenner des Oroyafiebers angesehen werden muß, betrachtet das Auftreten des hyperchromatischen Blutbildes als eins der Hauptsymptome der Krankheit.

Noch spezifischer als das Auftreten der degenerativen und regenerativen Anämie ist das Vorhandensein von bakterienähnlichen Einschlüssen in den Erythrocyten, die bereits 1903 von BIFFI und GASTIABURU gesehen worden sind. *Der konstante Befund bei allen Oroyafieberkranken führte 1909 BARTON zu der Überzeugung, daß es sich um Protozoen und um die Erreger des Oroyafiebers handelte.* STRONG, TYZZER, BRUES, GASTIABURU und SELLARDS stellten die Beweglichkeit dieser Gebilde in den Erythrocyten mittels Dunkelfeldbeleuchtung fest und glaubten dadurch für die parasitäre Natur dieser Einschlüsse den endgültigen Beweis geliefert zu haben. Sie nannten diese Gebilde BARTON zu Ehren *Bartonella bacilliformis*.

Von anderer Seite ist aber ihre parasitäre Natur immer wieder umstritten und ihre angebliche Beweglichkeit als nicht beweiskräftig angesehen worden. Man hielt die Einschlüsse mehr für Degenerationsprodukte der roten Blutkörperchen als für Parasiten. *Erst NOGUCHI ist es gelungen, den endgültigen Beweis für die parasitäre Natur der Bartonellen durch Züchtung auf künstlichen Nährböden zu erbringen.*

Parallel mit Einsetzen der schweren Anämie steigt die Zahl der Leukocyten unter dem Bilde einer hochgradigen Linksverschiebung bis zu 20 000 pro cmm und darüber an.

Die Prognose ist bei allen Fällen von ausgesprochenem Oroyafieber stets ernst. Die Mortalität beträgt durchschnittlich 75—95%. In allen Fällen, bei denen es zur Genesung kommt, klingt das Fieber allmählich ab, die Anämie bessert sich und die Bartonellen verschwinden aus den roten Blutkörperchen.

Mehrere Wochen bis Monate nach dem Überstehen des Oroyafiebers, aber auch oft ohne daß dieses vorausgegangen zu sein braucht, tritt das zweite Stadium der Krankheit, das Verrugaexanthem auf, die Verruga peruviana. Der Beginn ist meistens ein schleichender mit allgemeinen Symptomen, wie Unwohlsein, leichten Temperatursteigerungen und Schmerzen in den Gliedern und Gelenken, der als Invasionsstadium bezeichnet wird und von 3 Wochen bis zu mehreren Monaten dauern kann. Kurz vor dem Exanthemausbruch verstärken sich die Begleiterscheinungen. Das Exanthem besitzt wechselnde Formen. Allgemein unterscheidet man zwei Formen, einen mehr papulösen miliaren Hautausschlag und größere, isolierte Knoten der Haut und des Unterhautgewebes. Zwischen den beiden Formen gibt es natürlich allerlei Übergänge. Die kleineren miliaren papulösen Eruptionen treten besonders im Gesicht und an den Beinen auf. Aus kleinen roten Fleckchen unter

der Epidermis entwickeln sie sich zu Papeln bis Erbsengröße von dunkelroter Farbe und glatter glänzender Oberfläche. Die größeren Papeln haben einen etwas helleren Farbton, können öfters gestielt sein und haben große Neigung zu ulzerieren und bei Verletzungen zu bluten. Nach kürzerer oder längerer Zeit bilden sich die Papeln zurück, werden kleiner, trocknen ein und verwandeln sich in harte Krusten, die unter Hinterlassung von kleinen Narben abfallen.

Die Verrugaknoten befallen nicht nur die äußere Haut, sondern auch die Schleimhäute der verschiedenen Organe. So werden die Schleimhäute des Rachens, der Nase und der Conjunctiva bevorzugt, aber auch auf der Schleimhaut des Magens und des Darmes werden sie nach Angaben der peruanischen Ärzte gefunden. Das Auftreten der Verruga erfolgt nicht gleichmäßig, sondern vollzieht sich in Schüben, die jedesmal von Fieberanfällen und allgemeinen Symptomen begleitet sind.

Die Krankheit kann sich monatelang hinziehen, ist in den meisten Fällen gutartig, obgleich auch Todesfälle in diesem Stadium beschrieben werden. Gelegentlich findet man auch während des Exanthems Bartonellen in den roten Blutkörperchen, niemals aber so zahlreich wie im eigentlichen Oroyafieberstadium. Auch die stets vorhandene Anämie ist niemals so hochgradig wie beim Oroyafieber. Die Dualisten hatten solche Fälle für Mischinfektionen erklärt.

4. Ätiologie.

Der so verschiedene Krankheitsverlauf des Oroyafiebers und der Verruga peruviana legt ja zunächst den Gedanken nahe, daß es sich um zwei verschiedene Krankheiten handeln könne. Die jahrzehntelange Erfahrung der peruanischen Ärzte sprach aber unbedingt gegen eine solche dualistische Auffassung. *Für die Einheit der Ätiologie des Oroyafiebers und der Verruga peruviana sprach fernerhin die Tatsache, daß beide Krankheiten unter den gleichen klimatischen Bedingungen und in denselben geographischen Bezirken vorzukommen pflegten, nicht infektiös zu sein schienen und sonst nirgends auf der Welt beobachtet werden konnten. Bestärkt wurde diese Ansicht durch den leider tödlich verlaufenen Selbstversuch des peruanischen Studenten CARRION. Er impfte sich an beiden Armen mit Verrugapapelsaft und erkrankte 3 Wochen später an den typischen Symptomen eines Oroyafiebers, dem er unter den Erscheinungen einer hochgradigen Anämie 2 Wochen später erlag. Ihm zu Ehren hat man das Oroyafieber auch schweres CARRIONSches Fieber genannt¹. Dies aber war der einzige experimentelle Beweis für die Einheit der Ätiologie. Der Versuch von STRONG und seinen Mitarbeitern den Selbstversuch CARRIONS durch ein ähnliches Experiment zu entkräften, kann nicht als beweisend angesehen werden. Sie impften ebenfalls Verrugasaft in die Schulterhaut eines Patienten, bei dem es weder zum Oroyafieber kam, noch sich ein Verrugaexanthem entwickelte.*

Die endgültige Klärung der Frage nach der Ätiologie des Oroyafiebers und der Verruga peruviana ist nun einerseits NOGUCHI und BATTISTINI sowie unabhängig von ihm MAYER und KIKUTH geglückt. Gemeinsam mit BATTISTINI gelang es NOGUCHI, aus dem Blut eines typischen Oroyafieberkranken die bisher nicht kultivierbaren Bartonellen auf halbstarren Nährböden zu züchten, auf diese Weise die Kultur nach New York zu bringen und Rhesusaffen zu infizieren. Bei den über den Augenbrauen intradermal geimpften Affen entwickelten sich nach kurzer Zeit charakteristische Verrugapapeln. Damit war es NOGUCHI einwandfrei gelungen, nicht nur den exakten Beweis für die Parasitennatur der

¹ Der Name CARRIONSches Fieber ist nach ESCOMEL dem Oroyafieber vorzuziehen, da letzterer Name insofern nicht ganz zutreffend ist als diese Krankheit im Oroyadistrikt selbst nicht vorkommt und nur seinerzeit unter den Arbeitern während des Eisenbahnbaus dort beobachtet wurde.

Bartonellen zu erbringen, sondern auch die ätiologische Einheit der Verrugakrankheit mit dem Oroyafieber festzustellen.

Fast zu gleicher Zeit beschritten MAYER und KIKUTH den umgekehrten Weg, indem sie von einem Fall von *Verruga peruviana*, der im Frühjahr 1926 im Hamburger Tropeninstitut zur Aufnahme kam, Verrugapapeln excidierten und auf Rhesusaffen überimpften.

Die ersten Übertragungen von Verrugaknoten vom Menschen auf Affen gelangen JADASSOHN und SEIFFERT 1910 und MAYER, ROCHA LIMA und WERNER 1913.

Es gelang bei den Tieren in fortlaufenden Passagen Verrugapapeln zu erzeugen und bei einigen Tieren kam es zum *mikroskopisch nachweisbaren Auftreten von Bartonellen im strömenden Blut. Zwei Affen starben an schwerem Oroyafieber mit charakteristischem Blutbefund.* Sie wiederholten auf diese Weise den Selbstversuch des peruanischen Studenten CARRION im Tierexperiment mit positivem Resultat. NOGUCHI'S Untersuchungen gingen aus vom bartonellenhaltigen Blut eines Oroyafieberkranken und führten zur Erzeugung von Verrugapapeln. MAYER und KIKUTH fingen ihre Untersuchungen mit einer Verrugapapel an und gelangten zum Oroyafieber. *Die ätiologische Einheit des Oroyafiebers und der Verruga peruviana kann durch die gleichzeitig und unabhängig voneinander unternommenen Versuche nicht mehr erschüttert werden.*

a) *Bartonella bacilliformis*, der Erreger des Oroyafiebers und der *Verruga peruviana*.

Auf Grund dieser Ergebnisse ist nicht mehr daran zu zweifeln, daß das *Virus des Oroyafiebers die im strömenden Blut mikroskopisch nachweisbare Bartonella bacilliformis ist.*

Am besten ist die *Bartonella bacilliformis* im nach GIEMSA gefärbten Blutaussstrich als leuchtend roter bakterienähnlicher Einschuß in den roten Blutkörperchen zu erkennen. Man findet Formen von ganz verschiedener Gestalt, die in ihrer Lagerung zueinander ein äußerst wechselvolles Bild ergeben. Neben Formen von stäbchen- und hantelförmigem Aussehen findet man solche von runder, kokkenähnlicher Gestalt. Die stäbchenförmigen Bartonellen sind etwa 1,5—2 μ lang und etwa 0,2 μ dick; meistens etwas gebogen. Sie liegen einzeln oder paarweise nebeneinander oder sind kettenweise zu 6—7 hintereinander angeordnet. Öfters findet man die Gebilde in Gestalt eines Y oder V. Die rundlichen Formen haben einen Durchmesser von etwa 0,2 μ . Die Anzahl der Bartonellen in den Erythrocyten ist sehr verschieden; anfangs sind nur einzelne Erythrocyten von wenigen Bartonellen befallen. Auf der Höhe der Infektion mit Einsetzen der hochgradigen Anämie findet man in fast allen Erythrocyten massenhaft Bartonellen. Die jugendlichen Formen der roten Blutkörperchen, die sog. Reticulocyten, findet man ebenso wie die kernhaltigen polychromatischen auch bei starker Infektion öfters frei. Sie besitzen anscheinend eine größere Widerstandskraft gegen die Bartonellen-

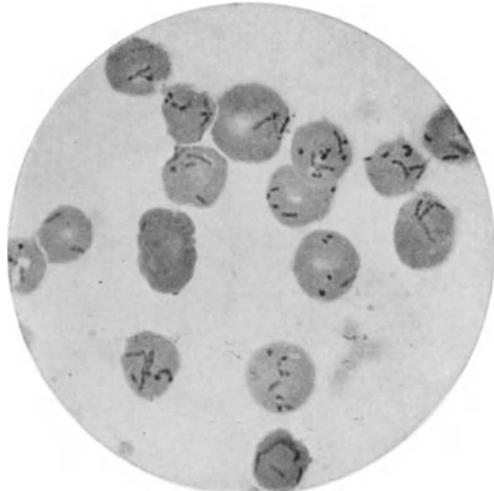


Abb. 1. *Bartonella bacilliformis*, Oroyafieber des Menschen. Blutaussstrich. Vergr. etwa 1500 mal. (Nach M. MAYER und KIKUTH.)

invasion. Kurz vor dem Tode kann die Zahl der Bartonellen krisenhaft abnehmen, man findet dann überhaupt keine oder nur ganz vereinzelt und solche, die sich nur schwer als Bartonellen identifizieren lassen.

Das Blutbild bei dem experimentell erzeugten Oroyafieber des Affen gleicht, wie MAYER und KIKUTH zeigen konnten, in allen wesentlichen Punkten dem des menschlichen Oroyafiebers.

Zu Beginn der Infektion überwiegen die größeren Formen. Auf der Höhe der Infektion nimmt die Zahl der kleineren Formen im Verhältnis zu den großen schnell ab. Im akuten Stadium enthalten einzelne rote Blutkörperchen bis zu 40 Bartonellen.

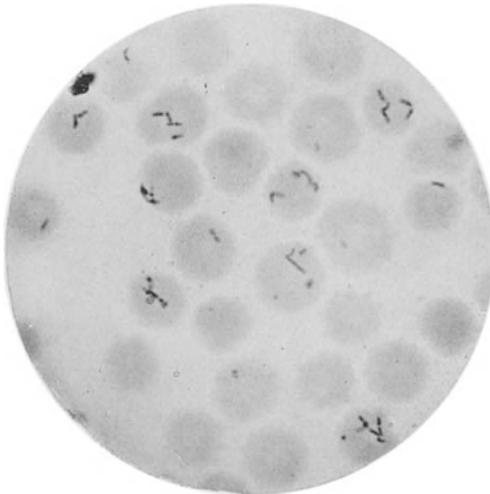


Abb. 2. *Bartonella bacilliformis*, experimentelles Oroyafieber des Affen. Vergr. etwa 1500 mal. (Nach M. MAYER und KIKUTH.)

Während es nun NOGUCHI mit Leichtigkeit gelang, die Bartonellen aus dem strömenden Blut der infizierten Affen — selbst in Fällen, bei denen mikroskopisch keine Bartonellen nachgewiesen werden konnten — wie aus den Verrugaknoten auf seinen halbstarren Leptospirennährböden und Blutagar noch in einer Verdünnung von 1 : 10000 zu züchten und seine Versuche von DA CUNHA und MUNIZ mit einer Originalkultur NOGUCHIS bestätigt wurden, *verliefen die Züchtungsversuche von MAYER und KIKUTH bei ihrem Oroyafiebermaterial im wesentlichen*

negativ. Nur in einem einzigen Fall unter zahlreichen Versuchen gelang unter strenger Anlehnung an die von NOGUCHI angegebene Kulturtechnik eine Kultur bis zur zweiten Generation.

Erst nach der freundlichen Überlassung einer Originalkultur des verstorbenen NOGUCHI durch Frl. TILDEN aus New York gelang es auch mir, mühelos Subkulturen von *Bartonella bacilliformis* zu erhalten und sie bei experimenteller Infektion der Affen sowohl aus den Verrugapapeln, wie auch aus dem strömenden Blut mit Sicherheit herauszuzüchten. Worauf dieses verschiedene Verhalten der Züchtbarkeit gegenüber den früheren Versuchen von MAYER und KIKUTH zurückzuführen ist, läßt sich nicht sagen. Es ist damit zu rechnen, daß einzelne Bartonellenstämme sich kulturell verschieden verhalten, worauf bereits NOGUCHI aufmerksam gemacht hat.

Der NOGUCHI-Leptospirennährboden, der sich für die Kultivierung von *Recurrensispirochäten* und *Leishmania tropica*-Parasiten ausgezeichnet eignet, stellt anscheinend auch die optimalen Bedingungen für das Wachstum der *Bartonella bacilliformis* dar. Er wird folgendermaßen hergestellt:

- 800 ccm NaCl 0,9%
- 100 „ frisches Kaninchenserum
- 100 „ 2% Nähragar pH 7,8
- 10—20 „ Kaninchenhämoglobin (gewonnen durch Lösung von 1 Teil defibrinierten Blutes in 3 Teilen destillierten Wassers).

Es ist bei der Herstellung besonders darauf zu achten, daß nach der endgültigen Mischung der verschiedenen Bestandteile die noch warmen flüssigen Röhren schnell zum Erstarren gebracht werden; man stellt sie am besten in Eis, um die gewünschte Konsistenz des Nährmediums zu erhalten.

Auf NOGUCHI-Nährböden überimpfte Kulturen lassen bereits nach 4 Tagen bei einer Brutschranktemperatur von 30° makroskopisch deutlich sichtbares Wachstum erkennen. In der klaren Kulturflüssigkeit sieht man bei positivem Wachstum etwa 1,5 cm von der Oberfläche einen deutlichen Schleier in Form eines 0,2 cm breiten Ringes, der mit einer Trübung des Nährbodens durch Bakterien nicht zu verwechseln ist, und der sich niemals nach unten ausdehnt.

Das Wachstum der *Bartonella bacilliformis* ist von Sauerstoffzutritt abhängig. Überschichtet man nämlich den Nährboden mit einer 1 cm dicken Schicht von Paraff. liquidum, so bleibt das Wachstum aus. Bei einer Brutschranktemperatur von 37° kann man das Wachstum sogar etwas beschleunigen, man erhält dann schon am 3. Tage sichtbare Kulturen, aber das Wachstum ist nie so üppig wie bei einer Temperatur von 30°. Auch bei niedrigeren Temperaturen unter 30° erfolgt Wachstum, obgleich sehr viel langsamer.

Gutes Wachstum erhält man auch, wie bereits NOGUCHI angegeben hat, auf Kaninchen- und Pferdeblutagar. (Defibriertes Pferde- und Kaninchenblut wird mit der vierfachen Menge 2%igen geschmolzenen Nähragars, pH 7,4 vermischt.) Die Kulturen, die bei einer Brutschranktemperatur von 30° ebenfalls am 3. Tage nach der Überimpfung deutlich erkennbar und von durchsichtiger glasiger Beschaffenheit sind, zeigen sich in Form eines Schleiers mit unregelmäßigen Konturen am unteren Ende des Schrägagars in der Nähe des Kondenswassers. Die Kulturen halten sich aber nicht so lange wie im halbstarrten Medium.

Zur Erhaltung des Virus genügt in der Regel eine 2—3 wöchentliche Überimpfung. Man hält die Kultur 4—5 Tage bei einer Brutschranktemperatur von 30° bis sichtbares Wachstum erfolgt und stellt sie dann in den Eisschrank. Nach etwa 14 Tagen impft man von diesen Kulturen wieder weiter. Auf diese Weise gelingt es, zahlreiche Passagen zu erhalten.

Auf anderen Nährböden, wie Traubenzuckeragar und LÖFFLER-Serum, wachsen die Bartonellen nicht.

Im nach GIEMSA gefärbten Ausstrichpräparat findet man die Kulturbartonellen als leuchtend rot gefärbte Gebilde, bei denen man auf den ersten Blick erkennen kann, daß sie wesentlich kleiner sind als irgendwelche anderen uns bekannten Bakterien. Sie haben zwar kein so vielgestaltiges Aussehen wie die Bartonellen im strömenden Blut, aber doch eine große Ähnlichkeit mit ihnen. Die hantelförmigen Formen überwiegen, die beiden Polenden erscheinen öfters etwas stärker gefärbt. Daneben finden sich aber auch sehr viele runde, kokkenähnliche Formen. Bei einzelnen Formen kann man sehr deutlich eine doppelte Kontur unterscheiden.

Ganz besonders sei hier auf die große morphologische Ähnlichkeit der Kulturbartonellen mit der Gruppe der Rickettsien hingewiesen. Die Ähnlichkeit ist hier noch viel größer als zwischen der *Bartonella muris* und den Erregern des Fleckfiebers, auf die bereits MAYER aufmerksam gemacht hat. Die Formen der *Bartonella bacilliformis* in Kultur sind zum Verwechseln ähnlich denjenigen der *Rickettsia prowazeki* bei einer mit Fleckfieber infizierten Laus, wie ich mich an Hand von Originalpräparaten überzeugen konnte.

Nach BATTISTINI nehmen die Bartonellen in ganz alten Kulturen auch spirillenähnliche Formen an. Ich selbst konnte mich von der Richtigkeit dieser Angabe nicht überzeugen.

Weder mit den üblichen Anilinfarbstoffen noch nach GRAM und ZIEHL gelang es mir, die Bartonellen in der Kultur zu färben.

Im Dunkelfeld sind sie als stark lichtbrechende Gebilde deutlich zu erkennen.

Sie erscheinen etwas plumper als im gefärbten Präparat. Die Beweglichkeit ist sehr lebhaft. Es sieht so aus, als ob die längeren Formen sich schneller bewegen als die mehr rundlichen kleineren. Jedenfalls ist eine Ortsbewegung durch das ganze Gesichtsfeld wahrzunehmen.

Die *Beweglichkeit* der Bartonellen in der Kultur steht in gewissem Gegensatz zu den von MAYER und KIKUTH erhobenen Befunden bei den Bartonellen im strömenden Blut. Mit Sicherheit konnten die ungefärbten Bartonellen in den Erythrocyten weder im Dunkel- noch Hellfeld erkannt werden. Eine

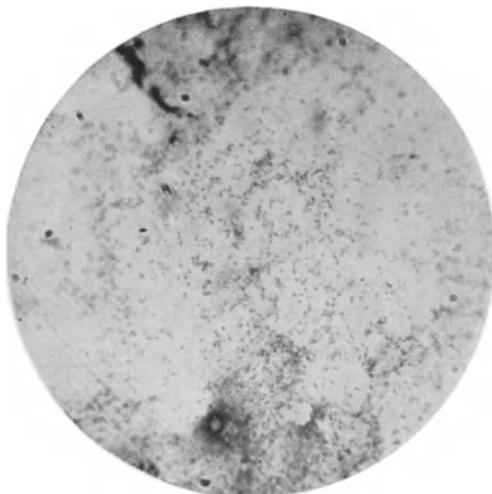


Abb. 3. Bartonella bacilliformis, Kultur nach Originalpräparat von NOGUCHI. Vergr. etwa 1200 mal.

Beweglichkeit, wie sie angeblich STRONG und seine Mitarbeiter beim Oroyafieber des Menschen zu sehen glaubten, und auf die sie die Parasitennatur der Bartonella bacilliformis gründeten, haben wir nicht beobachtet.

Die Beweglichkeit der Bartonellen in der Kultur wird nach den Untersuchungen von NOGUCHI und BATTISTINI durch 3—10 μ lange Geißeln bedingt, die an einem Ende der stäbchenförmigen Parasiten befestigt sind. Die Darstellung der Geißeln ist anscheinend nur möglich mit Hilfe einer Kombination der Beizung nach ZELTNOW mit nachfolgender Reduzierung durch ammoniakalisches Silbernitrat nach FONTANA.

Durch Erhitzen der Kultur auf 56° werden die Bartonellen innerhalb von 10 Minuten abgetötet. Auch 1%ige

Lösungen von Formol, Trikresol und Lysol töten die Bartonellen nach BATTISTINI in 10 Minuten ab. Die Bartonellen aus dem strömenden Blut und aus der Kultur lassen sich durch *Berkefeldkerzen N* nicht filtrieren (NOGUCHI, KIKUTH).

Die unmittelbare Züchtung der Bartonellen aus dem Krankenblut gelingt nach BATTISTINI ohne Schwierigkeit.

Die Kultur gelang NOGUCHI und später auch mir bei der experimentellen Affeninfektion nicht nur aus dem Verrugapapelsaft, sondern auch immer aus dem strömenden Blut, selbst in Fällen, bei denen im Ausstrichpräparat mikroskopisch keine Bartonellen nachgewiesen werden konnten. Die Diagnose durch Kultur führt eher zum Ziel als die mikroskopische Blutuntersuchung. NOGUCHI erhielt sogar mit sehr starken Blutverdünnungen (1 : 10 000) in allen Fällen Kulturen. Die Kultur aus dem strömenden Blut gelang mir aber nur, solange noch Verrugapapeln vorhanden waren. Gingen die Papeln zurück, oder waren sie bereits abgeheilt, so war auch die Kultur stets negativ. Bereits wenige Tage nach Exstirpation der Verrugapapeln gelingt es nicht mehr, die Bartonellen aus dem Blut zu züchten.

In meiner Versuchsserie von 7 Affen, bei denen eine Kultur aus dem strömenden Blut gelang, waren trotz sorgfältigster Untersuchung mikroskopisch keine Bartonellen nachweisbar.

Die Verrugapapel stellt anscheinend das Reservoir für die Bartonellen im strömenden Blut dar.

Die positiven Kulturversuche zeigen ferner, daß es selbst in den leichtesten Fällen der Verruga zu einer Generalisation des Virus im Blut kommt. Damit werden auch die Beobachtungen derjenigen Autoren gestützt, die immer wieder darauf hingewiesen haben, daß man gelegentlich in ganz leicht verlaufenden Verrugafällen bei sorgfältiger Untersuchung Bartonellen im strömenden Blut zu sehen bekommt.

Der leichten und mühelosen Züchtung der NOGUCHISCHEN Bartonellenkultur steht aber, wie ich zeigen konnte, eine gewisse Abschwächung der Virulenz gegenüber. Kein einziges Mal kam es zu einer fortschreitenden perniziösen Anämie im Sinne eines akut verlaufenden Oroyafiebers, wie es bei der ersten Versuchsserie von MAYER und KIKUTH der Fall gewesen war. Diese Tatsache ist sehr bemerkenswert und steht im Einklang mit den früheren Beobachtungen anderer Autoren, denen es nicht gelang, experimentell Oroyafieber zu erzeugen. Auch bei den zahlreichen von NOGUCHI unternommenen Impfversuchen entstand nur in vereinzelt Fällen ein typisches Oroyafieber. Sicherlich ist die Virulenz der einzelnen Bartonellenstämme sehr verschieden, und es ist durchaus möglich, daß die Virulenz ein und desselben Stammes durch fortlaufende Kultur- oder Verrugapassagen mit der Zeit geschwächt wird. Dafür sprechen auch die Beobachtungen von MAYER und KIKUTH, die ihre 5 positiven Fälle von typischem Oroyafieber *am Anfang* ihrer Versuchsreihe sahen.

DA CUNHA und MUNIZ, GALLIARD und ROBLES, die mit einer von NOGUCHI überlassenen Kultur arbeiteten, konnten regelmäßig Verrugapapeln erzeugen und diese von Affen auf andere Affen übertragen, ohne jemals bei ihren Tieren Oroyafieber zu beobachten.

Eine Virulenzabnahme in bezug auf die Erzeugung von Verrugaknoten habe ich dagegen bei den Kulturbartonellen nicht beobachten können. Die Kultur ist von mir in 2—3wöchentlichen Überimpfungen über 10 Monate lang fortgezüchtet worden und in gewissen Zeitabständen konnte ich Affen mit den Subkulturen infizieren. Es entstanden immer an den Impfstellen Verrugapapeln.

NOGUCHI, der die Möglichkeit hatte, eine ganze Reihe von Bartonellenstämmen auf ihre Pathogenität zu prüfen, stellte fest, daß 3 von 9 überhaupt für Affen nicht pathogen waren. Diese 3 Stämme stammten von ganz leicht verlaufenen Verrugafällen her. Es ist wohl mit gewisser Sicherheit anzunehmen, daß in bezug auf die Pathogenität der Bartonellenstämme weitgehende Unterschiede bestehen, denn nur auf diese Weise kann man die vielen negativen Resultate der Überimpfungsversuche erklären.

Auf der anderen Seite war natürlich daran zu denken, daß eine besondere Disposition des Organismus für das Zustandekommen des Oroyafiebers notwendig und die Virulenz des Bartonellenstammes von nebensächlicher Bedeutung wäre.

Auf Grund ihrer Befunde bei Rattenbartonellen glaubten MAYER und KIKUTH auch beim Oroyafieber der Milz gewisse Abwehrkräfte zuschreiben zu müssen. Für diese Auffassung sprach ferner der Umstand, daß die menschlichen Oroyafieberfälle sehr oft mit vorausgegangenen oder chronischen Malariainfektionen kombiniert angetroffen werden. In solchen Fällen ist wohl mit einer Abschwächung der Abwehrkräfte zu rechnen, besonders aber dann, wenn durch einen chronischen Milztumor die Funktionsfähigkeit der Milz stark herabgesetzt ist. Um das festzustellen, hatten MAYER und KIKUTH einen Teil ihrer Affen entmilzt. Von den 5 positiven Tieren, die Bartonellen im Blut zeigten, waren 4 entmilzt. Dagegen wiesen zahlreiche andere entmilzte Affen keine Bartonellen

im Blut auf. Endgültig konnte diese Frage damals nicht geklärt werden. NOGUCHI, der später aus denselben Gesichtspunkten an diese Frage heranging, hatte ebenfalls eine Anzahl seiner Affen vor und während der Verrugainfektion entmilzt. Um die Widerstandskraft des Organismus noch weiter herabzusetzen und eine erhoffte Empfänglichkeit zu erzielen, wie sie beim Oroyafieber des Menschen öfters angetroffen wird, infizierte er gleichzeitig eine Reihe von Affen mit Affenmalaria (*Plasmodium inui*). Die malariakranken und entmilzten Affen zeigten aber, nachdem sie mit Kulturen von *Bartonella bacilliformis* und Verrugamaterial geimpft worden waren, keinen andersartigen Verlauf der Krankheit wie die Kontrolltiere.

Bei einer neuen Versuchsserie hatte ich 3 von 7 positiven Verrugaaffen vor der Impfung entmilzt. Die entmilzten Tiere erkrankten nicht am Oroyafieber und die Verrugaknoten waren nicht größer als bei den nichtentmilzten Affen. *Die Milz verfügt also beim experimentellen Oroyafieber der Affen offenbar doch nicht über eine ähnliche Schutzwirkung, wie wir sie sonst bei den verschiedenen Bartonelleninfektionen anzutreffen pflegen.*

Trotz der negativen Ergebnisse bei Affen glaube ich doch, daß die Milz als *Schutzorgan beim Oroyafieber des Menschen in Frage kommt*. Denn die Affen sind anscheinend für die Bartonelleninfektion nicht in demselben Grade empfänglich wie die Menschen.

b) Experimentelle Verruga beim Affen.

Bei der experimentellen Verruga ist die Tatsache besonders interessant, auf die schon MAYER und KIKUTH hingewiesen haben, daß es bisher nicht gelang, durch direkte Verimpfung des Blutes klinisch Verruga resp. Oroyafieber zu erzeugen. Auch NOGUCHI konnte, wie aus seinen zahlreichen Versuchen hervorgeht, nur ein einziges Mal auf diesem Wege bei einem Affen Verrugaeruptionen erhalten. Alle anderen Versuche nehmen ihren Ausgang entweder von einer Bartonellenkultur oder einer Verrugapapel. Der Gedanke liegt hier nahe, daß nicht *alle* Stadien der Bartonellen übertragbar sind, und daß die Bartonellen in den Endothelzellen der Verrugaknoten erst ein gewisses Entwicklungsstadium durchmachen müssen, um infektiös zu werden. Eine gewisse Analogie finden wir beim afrikanischen Küstenfieber der Rinder, bei dem die Parasiten bekanntlich in den inneren Organen eine Entwicklung durchmachen, und bei dem eine Überimpfung parasitenhaltigen Blutes ebenfalls nicht immer gelingt.

Die *Inkubationszeit* der natürlichen Verrugaeruption ist schwer festzustellen.

In einzelnen Fällen können die Verrugaknoten gleichzeitig mit dem Oroyafieber auftreten, in der Regel dauert es aber nach ODRIZOLA und ARCE 14—40 Tage nach Überstehen des Oroyafiebers. In einzelnen Fällen kann es aber auch viele Monate, sogar bis zu einem Jahr dauern, bis sich die ersten Symptome des Verrugastadiums entwickeln. Bei meiner experimentellen Affenverruga schwankte die Inkubationszeit zwischen 9 und 20 Tagen, sie entsprach also ungefähr derjenigen, die von ODRIZOLA und ARCE beim menschlichen Oroyafieber beschrieben wurde.

Ein Unterschied in bezug auf die Verrugaeruption zwischen entmilzten und nichtentmilzten Affen bestand nicht.

Das erste Zeichen des sich bildenden Knotens beim Affen ist eine leichte Erhabenheit an der Impfstelle, die anfangs wie ein kleiner beginnender Furunkel aussieht, sehr bald eine blaurote bis kirschrote Farbe annimmt, schnell größer wird, immer mehr wie ein papulöser Tumor aussieht und erbsen- bis walnußgroß werden kann. Auf der Höhe der

Entwicklung bluten die Papeln bei den geringsten mechanischen Verletzungen sehr leicht und stark. Dabei können kleine Gewebsetsen abgestoßen werden. Zu dieser Zeit ist es sehr schwer, die Affen zu einer Blutuntersuchung aus ihrem Käfig herauszunehmen, da Verletzungen der Verrugapapeln nicht zu vermeiden sind. Die verletzten Stellen bedecken sich mit dunkelbraunrotem Blutschorf. Die Papel beim Affen entspricht also äußerlich vollkommen der menschlichen.

Am besten eignet sich zur Übertragung die Gegend oberhalb der Augenbraue beim Rhesusaffen, an der die Infektion stets angeht. Javanische Affen (Meerkatzen) erwiesen sich weniger empfindlich als Rhesusaffen.

NOGUCHI konnte bei Schimpansen und Orang-Utangs auch ein Angehen der Verrugaknoten beobachten, aber ihre Entwicklung vollzog sich viel langsamer und bot kein so charakteristisches Aussehen. GALLIARD und ROBLES erzeugten Verrugaknoten bei *Cynomolgus fascicularis*.

NOGUCHI gelang es auch am Bauch und anderen Körperstellen verhältnismäßig große typische Verrugaknoten zu erhalten.

Ferner teilt NOGUCHI mit, daß er bei einem Affen, der auf der Höhe der Infektion getötet wurde, bei der Sektion in Lungen und Milz makroskopisch verrugaähnliche Knötchen fand, die histologisch aus einer Anzahl großer mononucleärer Zellen bestanden, die zum Teil Vakuolen und schwarzes granuliertes Pigment aufwiesen. Vor allen Dingen war eine Wucherung von Gefäßwandzellen zu erkennen. In einigen Endothelien konnten Bartonellen nachgewiesen werden. Damit wären auch die Angaben der Autoren bestätigt, die auf ähnliche Befunde beim Menschen hinviesen. Leider geht weder aus den Beschreibungen noch aus den Abbildungen NOGUCHIS mit Sicherheit hervor, ob die in Lunge und Milz gefundenen Knoten die für Verruga charakteristischen Angioblasten und die dazu gehörigen Einschlüsse nach MAYER, ROCHA LIMA und WERNER enthielten.



Abb. 4. Experimentelle Übertragung der Verruga auf einen Affen. (Nach M. MAYER und KIKUTH.)

Eine gewisse Uneinigkeit herrscht noch in bezug auf die Frage, ob die Verrugaeruption beim Menschen eine Anämie hervorruft, oder ob eine vorhandene Anämie als sekundäre Folge des vorausgegangenen Oroyafiebers angesehen werden muß. ODRIZOLA betrachtet die Anämie als selbständiges und erstes Symptom der Verrugaeruption, andere Autoren, wie MONGE, ARCE, STRONG, halten die Anämie für einen mehr sekundären Befund, der durch chronische Malaria oder andere Mischinfektionen bedingt sein kann.

Bei den Affen konnte ich während der Verrugaeruption keine Anämie feststellen. Der Hämoglobingehalt betrug bei den einzelnen Tieren 75—90% und verminderte sich während der ganzen Krankheitsdauer nur sehr unwesentlich, höchstens um 5%. Das Blutbild gab auch keine charakteristischen Anhaltspunkte, höchstens war bei vereinzelt Tieren ein leichtes Ansteigen der segmentkernigen Leukocyten auf Kosten der Lymphocyten zu beobachten. Da die Affen aber sehr leicht den verschiedenen Schädigungen von seiten des Magen-

darmkanals ausgesetzt sind, so wollen diese Verschiebungen im leukocytären Blutbilde nichts besagen. Ich verzichte deshalb auf eine genaue Wiedergabe der erhobenen Befunde.

Auch über die Bedeutung des Fiebers ist die Ansicht der Autoren noch geteilt. Im Gegensatz zu anderen Forschern gibt ODRIZOLA an, daß Fieber nie fehlt.

Ich habe wohl gelegentlich Temperaturschwankungen bei den Affen beobachtet, sie standen jedoch mit dem Auftreten der Verrugapapeln nicht im Zusammenhang. Außerdem fand ich gelegentlich auch Fieberanfalle bei sonst gesunden Affen, so daß die Temperaturerhöhungen als nicht charakteristisch für *Verruga* bezeichnet werden müssen.

Bei den menschlichen Verrugafällen ist vielleicht das Fieber, wie auch die Anämie in vielen Fällen auf eine chronische, nicht ausgeheilte Malaria zurückzuführen, die ja in vielen Fällen gleichzeitig angetroffen wird.

Das *pathologisch-anatomische Bild*, das man bei der Sektion von an Oroyafieber verendeten Affen findet, gleicht nach NOGUCHI ganz den Beschreibungen, die man beim menschlichen Oroyafieber zu sehen bekommt.

Charakteristisch sind die Veränderungen der Leber, die hauptsächlich in einer Nekrose der Leberzellen um die Zentralvene der Läppchen bestehen. In den nekrotischen Zonen findet man eingewanderte Makrophagen und polymorphkernige Leukocyten und eine Hyperplasie der Endothelzellen. In der Milz kommt es ebenfalls zu einer Hyperplasie der Endothelzellen, es finden sich kleine Infarkte, die das Lumen von kleinen Gefäßen verschließen können. Die Follikel sind reduziert. Auch das ganze übrige Lymphsystem weist eine endotheliale Hyperplasie auf. Das Knochenmark bietet das Bild einer starken regenerativen Tätigkeit.

In den Verrugapapeln findet man mit absoluter Sicherheit, besonders wenn man die Papel kurz vor der abgeschlossenen Entwicklung untersucht, die von MAYER, ROCHA LIMA und WERNER zuerst beschriebenen *Zelleinschlüsse*.

Diese Einschlüsse, die in den Spindelzellen (Angioblasten) liegen, die sich nach GIEMSA ziegelrot färben und auch mit der Versilberung nach LEVADITI dargestellt werden können, sind für die Verrugaknoten absolut charakteristisch. Der 1913 erhobene Befund von MAYER, ROCHA LIMA und WERNER ist später von STRONG und seinen Mitarbeitern bestritten, neuerdings aber von NOGUCHI und DA CUNHA und MUNIZ bestätigt worden. NOGUCHI hatte allerdings bei seinen ersten Versuchen gleichzeitig mit den Verrugapapeln Mischinfektionen mit kleinen bartonellenähnlichen Bakterien gefunden, die sich mehr blau färbten und eine andere Anordnung zueinander erkennen ließen.

Es besteht wohl heute kein Zweifel mehr darüber, daß diese aus einer Unmenge kleinster rundlicher Körperchen bestehenden Einschlüsse, die dicht aneinander gelagert sind und oft das ganze Protoplasma ausfüllen, Entwicklungsstadien von Bartonellen darstellen. Manchmal erscheinen sie besonders an der Peripherie der betreffenden Zellen aufgelockert, so daß man sie beim ersten Blick für Bartonellen halten würde. Ich habe sie bei allen Papeln, die ich auf der Höhe des Wachstums excidierte, im Ausstrich- und Zupfpräparat finden können. Manchmal ist ein derartiges Zupfpräparat nahezu übersät mit solchen Zellen, in anderen Fällen findet man sie nur nach längerem Suchen.

Die Einschlüsse sind so charakteristisch, daß sie, wenn sie vorhanden sind, nicht übersehen werden können. Aus diesem Grunde kann die von JANTZEN in Honduras beobachtete verrugaähnliche Hautaffektion, die auch histologisch eine Ähnlichkeit mit *Verruga* aufwies, bei der aber keine Einschlüsse beobachtet werden konnten, nicht als echte *Verruga* angesehen werden.

Diese Einschlüsse sind von MAYER, ROCHA LIMA und WERNER und später von MAYER und KIKUTH eingehend beschrieben worden. Die Einschlüsse haben, je nach dem Zeitpunkt, an dem man die Knoten exstirpiert, ein verschiedenes

Aussehen. Manchmal glaubt man in ihnen die Bartonellen aus dem strömenden Blut wiederzuerkennen, welche hier dicht aneinander gelagert, fast die ganze Endothelzelle ausfüllen können. In anderen Fällen sind sie weniger zahlreich, lassen einzelne Formen überhaupt nicht erkennen und bilden eine homogene kompakte Schicht, die sich deutlich durch einen ziegelroten Farbton vom Protoplasma der Zelle abhebt.

Es ist durchaus möglich, daß wir es hier mit Entwicklungsstadien der Bartonellen zu tun haben. Man würde aber zu weit gehen, wenn man STRONG und seinen Mitarbeitern zustimmen würde, die annehmen, daß die Bartonellen in den Zellen eine *geschlechtliche* Entwicklungsphase durchmachen. Diese Autoren fanden nämlich die Endothelzellen der Milz und der Lymphdrüsen stark geschwollen und in ihnen runde längliche Gebilde, die äußerlich Bartonellen ähnlich waren. Sie glaubten bei diesen Einschlüssen blaugefärbtes Protoplasma und rotes Chromatin unterscheiden zu können und hielten diese Gebilde für Protozoen. MAYER und KIKUTH haben in ihren Ausstrich- und Schnittpräparaten ähnliche Befunde nicht erheben können.

Es ist natürlich nicht zu entscheiden, ob die Einschlüsse primäre Stadien sind, aus denen freie Bartonellen im Blut hervorgehen oder, ob es sich umgekehrt um in die Angioblasten eingedrungene Bartonellen handelt, die sich in ihnen in

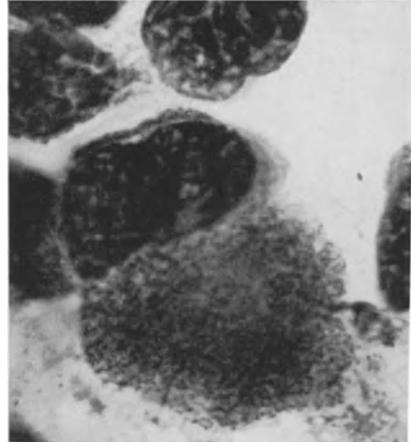


Abb. 5. Einschlüsse in Angioblasten eines Verrugaknotens. Vergr. etwa 1500 mal. (Nach MAYER und KIKUTH.)

charakteristischer Weise vermehren. Morphologisch erinnern die Einschlüsse mehr an Kulturformen als an die Bartonellen des strömenden Blutes. Vielleicht stellen diese Einschlüsse gewissermaßen ein Reservoir für Bartonellen dar, die allmählich ins Blut gelangen und je nach dem Fehlen oder Vorhandensein von Abwehrkräften zur Vermehrung kommen oder vernichtet werden.

5. Immunitätsstudien.

Von besonderem Interesse ist gewiß die Immunitätsfrage. Nach den vorliegenden Erfahrungen hinterläßt die Verrugakrankheit, nachdem sie sich in mehreren Schüben über eine längere Zeitdauer erstreckt hat, beim Menschen in der Regel eine ausgesprochene Immunität. STRONG und seine Mitarbeiter haben ebenso wie NOGUCHI bei der experimentellen Verruga der Affen stets Immunität gegen Reinfektion beobachtet.

Die Ergebnisse meiner Versuche sprechen ebenfalls für eine absolute Immunität der Affen nach überstandener Krankheit.

Bereits 4 Wochen nach Exstirpation der Verrugapapeln besteht an der betreffenden Stelle eine Immunität, die das Angehen einer Reinfektion verhindert. Diese Immunität ist nicht lokal bedingt, sondern sie erstreckt sich auch auf die nichtgeimpfte Gegend der anderen Augenbraue.

Es besteht wohl kein Zweifel, daß es im Verlaufe einer Verrugainfektion zu einer Immunität kommt, die sich über viele Monate erstrecken kann.

Auf diese Ergebnisse gestützt, wird man wohl nicht fehl gehen, wenn man beim Menschen eine Vaccinetherapie zunächst mit abgetöteten Kulturen von *Bacillus bacilliformis* versucht, um so mehr, als auch NOGUCHI und seine Mitarbeiter mit Rekonvaleszentenserum günstig den Verlauf des experimentellen Oroyafiebers bei Affen beeinflussen konnten. Denn solange es nur eine symptomatische Therapie bei dieser Krankheit gibt, würde ein immunisatorischer Schutz von allergrößter Bedeutung sein.

6. Pathologische Anatomie.

Die pathologische Anatomie der experimentellen Verrugapapel des Affen ist ausführlich von ROCHA LIMA beschrieben worden. Obgleich diese Beschreibungen von denen beim Menschen, die ihrerseits wieder stark differieren, in vielem abweichen, so ergeben sich doch im wesentlichen gemeinsame Punkte. Die charakteristischen Befunde aller Verrugatumoren sind große spindelförmige Zellen. Auf Grund eingehender histologischer Untersuchungen glaubt ROCHA LIMA, daß es sich dabei nicht um Bindegewebszellen (Fibroblasten), sondern um Gefäßwandzellen (Angioblasten) handelt. Der Grund der voneinander abweichenden Befunde der histologischen Untersuchungen einzelner Autoren ist nach ROCHA LIMA so zu erklären, daß der komplizierte Wucherungsprozeß der Capillargefäße nicht in jedem Material deutlich wird. Der spezifische histologische Bau der Verrugaknoten kann infolge einer zelligen Infiltration in vielen Fällen schwer zu erkennen sein.

Die für die Verrugaknoten typischen Spindelzellen bestehen aus einem länglichen Protoplasmaleib und einem großen bläschenförmigen Kern, der nur wenig Chromatin enthält. Man trifft sie oft im Zustand der Karyokinose, doch schwankt die Zahl der Mitosen je nach dem Stadium der Verrugaknoten sehr. In diesen Zellen befinden sich die bereits erwähnten und näher beschriebenen, von MAYER, ROCHA LIMA und WERNER entdeckten Einschlüsse, die sehr an die Gebilde der Chlamydozoen-Strongyloplasmengruppe erinnern, und die nach unseren Untersuchungen, wie bereits erwähnt, wohl Entwicklungsstadien der Bartonellen darstellen.

Außer den Hautverrugas findet man bisweilen beim Menschen auf den Schleimhäuten des Mundes, Rachens und anderen mit der Außenwelt in Berührung kommenden Stellen ebenfalls Verrugaeruptionen, die makroskopisch und mikroskopisch als echte Verrugaknoten angesehen werden müssen. Dagegen ist der Befund einzelner Autoren, die auch in den inneren Organen Verrugaknoten gefunden zu haben glauben, sehr strittig. *Bei unseren zur Sektion gekommenen Tieren konnten wir weder bei lokaler Verruga noch bei allgemeiner Oroyainfektion irgendwelche Knoten in den inneren Organen finden.*

7. Übertragungsversuche.

Fast von allen peruanischen Autoren wird angegeben, daß auch Tiere sowohl von Verruga wie von Oroyafieber befallen werden. Man hat Verrugas bei Pferden, Hunden, Schweinen, Rindern, Hühnern und anderen Tieren beobachtet, obgleich eingehende histologische Untersuchungen, ob es sich um echte Verrugas gehandelt hat, nicht gemacht worden sind.

TOWNSEND gelang es bei einem haarlosen Hund (*Canis caraiibus*) auf experimentellem Wege Verruga zu erzeugen. RIBEYRO, MACKEHENIE und ARCE, sowie STRONG und seine Mitarbeiter haben Kaninchen durch intratestale Einspritzungen von zerriebenen Verrugaknoten infiziert. Die Infektion gelang allerdings nicht in allen Fällen. Durch weitere Passagen verliert das Virus aber sehr schnell seine Virulenz. Diese Autoren haben eine örtliche Infektion von Hunden mit einer cutanen Einspritzung erzielt. RIBEYRO, MACKEHENIE und ARCE konnten auch einen Esel, ein Schaf und eine Ziege auf diese Weise infizieren.

NOGUCHI und seinen Mitarbeitern gelang es einmal bei einem Hunde und einmal bei einem Esel lokale Verrugaknoten zu erzeugen. Die Blutkultur war jedoch negativ. Übertragungsversuche auf Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Pferde verliefen ergebnislos.

Die von mir durchgeführten Versuche, die *Bartonella bacilliformis* auf Hunde, Meerschweinchen, Kaninchen, Hamster und Schweine zu übertragen, verliefen ebenso wie die gemeinsam mit REGENDANZ früher unternommenen Übertragungsversuche auf Ratten ergebnislos. Es wurden nur junge Tiere für diesen Zweck verwendet und alle Tiere wurden, um die Widerstandskraft des Organismus nach Möglichkeit herabzusetzen, kurz vor der Überimpfung entmilzt.

Bei diesen negativen Versuchsergebnissen wäre natürlich daran zu denken, daß der mir zur Verfügung stehende Bartonellenstamm wenig pathogen war, und daß die anderen Autoren mit frischen virulenten Stämmen gearbeitet haben. Nach NOGUCHI gibt es Bartonellenstämme, die für Affen nicht pathogen sind.

8. Therapie.

Auf Grund der ausgezeichneten chemo-therapeutischen Wirksamkeit von organischen Arsenverbindungen bei *Bartonella muris*, über die MAYER, BORCHARDT und KIKUTH berichtet haben, haben MAYER und KIKUTH seinerzeit die Anregung gegeben, zu versuchen, ob auch die *Bartonella bacilliformis* therapeutisch mit Arsenverbindungen zu beeinflussen ist. Denn bis jetzt gibt es kein spezifisches Mittel dagegen. Man beschränkt sich auf eine rein symptomatische Therapie. ARCE empfahl allerdings schon 1910 Neo-Salvarsan, dachte dabei aber mehr an eine stimulierende Wirkung des Arsens auf die regenerativen Kräfte des Blutes, als an eine spezifisch chemotherapeutische Wirkung auf die Bartonellen. TOWNSEND hat mit Neo-Salvarsan beim Oroyafieber des Menschen keinen Erfolg feststellen können.

Offenbar veranlaßt durch die Ergebnisse von MAYER und KIKUTH bei Rattenbartonellen, hat NOGUCHI versucht, die experimentelle Affenverruge mit Neo-Salvarsan und anderen chemischen Verbindungen zu beeinflussen. Seine Versuche führten jedoch zu keinem einwandfreien Ergebnis.

Die Medikamente wurden teils während der Entwicklung der Knoten, teils auf der Höhe des Wachstums verabfolgt. Im ersten Fall wurde die Entwicklung der Knoten durch die Behandlung nicht gehemmt oder verzögert, im zweiten Fall ging die Rückbildung etwas schneller nach Anwendung von Neo-Salvarsan, Wismutlactat, Estern des Chaulmoograöls, Neutroflavin und Urotropin vorstatten.

Bei dem Hamburger Verrugafall hat WERNER (1914) mit zwei Injektionen von Salvarsan (0,5 intravenös) keinen ausgesprochenen Einfluß auf die Rückbildung der Knötchen gesehen.

Ein ebenfalls negatives Ergebnis hatte DA CUNHA mit einer einmaligen Dosis von 0,15 g Neo-Salvarsan bei einem mit Verruga infizierten *Pseudocebus*. Das Tier starb nach 6 Tagen, ohne daß die Verrugaknötchen Anzeichen von Rückbildung aufwiesen.

Dagegen gelang es MÜLLER und TYLER mit Röntgenbestrahlung die Entwicklung von Verrugaknoten bei Affen zu hemmen.

Meiner Ansicht nach besteht viel mehr Aussicht die Bartonellen im strömenden Blut beim Oroyafieber chemo-therapeutisch zu beeinflussen, als die Bartonellen in den Verrugaknoten. Praktisch wäre das auch von größerer Bedeutung, denn während das Oroyafieber eine hohe Letalität zeigt, stellt das Verrugaexanthem eine harmlosere Erkrankung dar.

9. Epidemiologie.

Eins der interessantesten Probleme des Oroyafiebers und der Verruga ist der Mechanismus der natürlichen Übertragung. Naturgemäß konnte diese Frage nur an Ort und Stelle im Bereich des Endemiegebietes gelöst werden. Das örtlich begrenzte Vorkommen der Krankheit, verbunden mit der Tatsache, daß

sie nicht ansteckend ist, hat schon lange Zeit zu der Vermutung Veranlassung gegeben, daß sie durch eine ganz bestimmte Art von Blutsaugern übertragen wird, die nur in einigen schmalen Flußtälern der peruanischen Anden zu Hause sind. Auch der Umstand, daß die Krankheit in sicher verbürgten Fällen nur nachts erworben wird, sprach für die Auffassung, die erstmalig von HERCELLES ausgesprochen wurde.

TOWNSEND ist aber der erste gewesen, der sich praktisch mit dieser Frage beschäftigte. TOWNSENDS ausführliche und gründliche entomologische Studien sind leider nicht genügend beachtet worden. Das einzige nach TOWNSENDS Forschungen in Frage kommende Insekt, dessen Verbreitung mit dem Verbreitungsgebiet der Verruga und des Oroyafiebers zusammenfällt und an anderen Stellen nicht vorkommt, ist eine Phlebotomusart, die von ihm Phlebotomus verrucarum genannt wurde. Mit einer Aufschwemmung von 20 in der Freiheit gefangenen Weibchen des Phlebotomus verrucarum gelang es ihm durch subcutane Injektion in die Schultergegend eines haarlosen Hundes (*Canis caraiibus*), ein lokales papulöses Exanthem an der Impfstelle zu erzeugen. Im Blut des Hundes konnten Bartonellen nachgewiesen werden.

ROCHA LIMA, der Gelegenheit hatte, einen von TOWNSEND auf diese Weise erzeugten Verrugaknoten zu untersuchen, konnte feststellen, daß histologisch eine gewisse Ähnlichkeit mit menschlichen Verrugaknoten vorhanden war. Auf dieselbe Weise gelang es TOWNSEND einen Affen allgemein und örtlich zu infizieren.

STRONG und seine Mitarbeiter verhalten sich allerdings gegenüber den Versuchen von TOWNSEND äußerst skeptisch. Neuerdings sind nun die Ergebnisse von TOWNSEND von NOGUCHI, SHANNON, TILDEN und TYLER bestätigt worden. *Damit scheint die Überträgnatur der Phlebotomen ziemlich sicher zu sein.* Diese Autoren zerquetschten im Verrugagebiet gesammelte Phlebotomen in Kochsalzlösung und spritzen die Aufschwemmung Rhesusaffen intracutan ein. Es entstanden zwar keine Verrugaknoten an den betreffenden Stellen, aber in 4 Versuchen gelang es den Autoren nach 10, 19, 20 und 42 Tagen aus dem peripheren Blut der geimpften Affen Reinkulturen von Bartonella bacilliformis zu erhalten. Mit diesen Kulturen konnten bei anderen Affen Verrugas mit Leichtigkeit erzeugt werden. Die zu ihren Versuchen verwendeten Phlebotomen waren Phlebotomus verrucarum, noguchii n. sp. und peruensis n. sp. *Mit Sicherheit nehmen diese Autoren an, daß Phlebotomus noguchii Überträger ist; ob Phlebotomus verrucarum ebenfalls Überträger ist, konnten sie vorläufig noch nicht entscheiden.* Phlebotomus peruensis scheint dagegen kein Überträger zu sein.

Nach TOWNSEND ernähren sich die Phlebotomen von Eidechsenblut. Nach ihm wäre es möglich, daß die Eidechsen ein Virusreservoir für die Bartonellen darstellen. Tatsächlich sind in Eidechsen und anderen Amphibien bartonellenähnliche Gebilde gefunden worden. Auch TOWNSEND fand bei Eidechsen im Blut Bartonellen. Ebenso konnte er bei Meer-schweinchen, die mit Eidechsenblut geimpft waren, Bartonellen nachweisen. *Eine Nachprüfung dieser Befunde ist aber bisher nicht erfolgt.*

Ich habe bei einer Anzahl von europäischen Eidechsen und Fröschen in Hamburg das Blut genau untersucht, habe aber keine Bartonellen nachweisen können. Das negative Ergebnis will aber nichts besagen, denn diese Tiere waren in unseren Breiten gefangen. Um diese Frage restlos zu klären, müßten ausgedehnte Blutuntersuchungen an Eidechsen und anderen Amphibien im Verrugagebiet vorgenommen werden.

Durch die Untersuchungen der letzten Jahre ist es mithin auf experimentellem Wege geglückt, eine Reihe von wichtigen Problemen dieser eigenartigen Erkrankung zu lösen, wenn auch noch eine Menge ungeklärter Fragen bleibt, die der weiteren Forschung bedürfen.

III. Bartonella muris M. MAYER 1921, der Erreger der infektiösen Rattenanämie.

1. Definition und Geschichte.

1921 fand MAYER bei chemo-therapeutischen Versuchen mit Germanin unmittelbar nach Heilung von schwerer Trypanosomeninfektion Einschlüsse in den Erythrocyten anämischer Ratten, die eine auffallend große Ähnlichkeit mit der beim Oroyafieber des Menschen bekannten Bartonella bacilliformis hatten. Die Gebilde waren bei einzelnen Tieren sehr zahlreich, manchmal waren sie feiner als die Bartonella bacilliformis, und einzelne mehr hantelförmige Stäbchen erinnerten an die Rickettsien der Fleckfieberläuse. Obgleich die Parasitenatur der Einschlüsse nicht sicher gestellt werden konnte, wies M. MAYER schon damals auf die Bedeutung dieses Befundes für die endgültige Klärung der Erregernatur der Bartonellen hin und schlug für diesen Fall den Namen Bartonella muris vor. MAYER sprach schon damals die Ansicht aus, daß es sich um die Aktivierung einer latenten Infektion durch die Trypanosomenerkrankung handeln könnte.

Vielen Autoren wie STREULI, DANOFF, LEPEHNE, DOMAGK und anderen ist es schon vor längerer Zeit aufgefallen, daß Ratten im Gegensatz zu anderen Tieren die Milzextirpation schlecht vertragen, krank werden und in großer Zahl sterben. LEPEHNE stellte fest, daß milzextirpierte Ratten sehr oft an einer Hämoglobinurie zugrunde gehen, und auch DOMAGK machte die Beobachtung, daß die Tiere an einer schweren Anämie leiden.

LAUDA ist es vorbehalten geblieben dieses Krankheitsbild milzextirpiertter Ratten bis in alle Einzelheiten zu verfolgen, und er glaubte auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen festgestellt zu haben, daß es sich dabei um eine akut verlaufende, oft zum Tode führende Anämie handelt. Trotz sorgfältigster mikroskopischer und bakteriologischer Untersuchungen ist es ihm aber nicht gelungen, einen Erreger nachzuweisen. Seine Untersuchungen führten ihn zu der Annahme, daß es sich um ein ultravisibles Virus handeln könnte.

Die Kenntnis der Arbeit von LAUDA bestärkte MAYER in der Vermutung, daß das von diesem vergebens gesuchte Virus mit den von ihm 1921 beobachteten Einschlüssen in Beziehung stehen müsse, und daß diese Gebilde die Erreger der Anämie sein könnten. Die sogleich eingeleiteten Versuche von MAYER gemeinsam mit BORCHARDT und KIKUTH bestätigten dann seine Vermutungen. Es handelte sich bei der nach der Milzextirpation auftretenden Rattenanämie um dieselben Einschlüsse, die er bereits 1921 gesehen hatte.

Die Befunde von MAYER, BORCHARDT und KIKUTH sind dann von LAUDA, NOGUCHI, BATTISTINI und WEISS, NAUCK, BAYON, DE FARIA und PINTO, NAGAYO, V. SCHILLING und SAN MARTIN, PLAUT, CANNON und MACLELAND, TALIAFERRO und DRAGSTEDT, DINGER, CL. SCHILLING, REITANI, BRUYNOGHE und VASSILIADIS, BONNIN und JONGHÈRE und vielen anderen Autoren in der ganzen Welt bestätigt worden. Ablehnend gegenüber den Ergebnissen verhielten sich nur SORINA und JARCZYK, deren Bemerkungen jedoch nicht als ernsthafter Versuch zur Förderung dieser Frage betrachtet werden können.

2. Ätiologie und Klinik.

Die Bartonella muris hat eine große morphologische Ähnlichkeit mit der Bartonella bacilliformis.

Es handelt sich um feinste, leuchtend rot gefärbte Gebilde von bacillen- und hantelförmiger Gestalt, die zuweilen auch eine diplokokkenähnliche Form erkennen lassen. Die Gebilde sind durchweg etwas kleiner und feiner als die Bartonella bacilliformis. Die größeren, mehr stäbchenartigen Formen haben eine Länge von $0,7 \mu$, die kleineren, kokkenartigen einen Durchmesser von etwa $0,1 \mu$. Eine Bevorzugung des Randes der Erythrocyten, wie sie bei der Bartonella bacilliformis oft beobachtet wird, kommt zwar auch vor, ist aber nicht so häufig und wird vielleicht lediglich mechanisch beim Ausstreichen bedingt. Die Zahl der Einschlüsse und der befallenen Erythrocyten ist sehr verschieden.

Bereits 24 Stunden nach Entfernung der Milz sieht man in einzelnen Fällen 1—2 Einschlüsse in vereinzelten Erythrocyten. Bei Beginn der Infektion können die Einschlüsse so klein sein, daß sie mikroskopisch schwer zu erkennen sind und leicht übersehen werden. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle kommt es sehr bald zu einer rapiden Vermehrung der Bartonellen, so daß oft schon nach 3—4 Tagen fast alle Blutkörperchen von zahlreichen

Parasiten befallen sind. Man findet sie dann auch vielfach frei im Plasma, wahrscheinlich infolge Zerfall der Erythrocyten. Kurz vor dem krisenhaften Verschwinden, das sich innerhalb weniger Stunden vollziehen kann, sieht man sie oft in der Nähe des Randes der roten Blutkörperchen scheinbar agglomeriert. Man findet die Bartonellen sowohl in orthochromatischen wie in polychromatischen Erythrocyten; die ersteren werden jedoch sichtlich bevorzugt. Die jugendlichen roten Blutkörperchen scheinen gegen die Invasion der Bartonellen etwas widerstandsfähiger zu sein.

Parallel mit dem Auftreten der Bartonellen und ihrer Vermehrung in den roten Blutkörperchen tritt auch eine Anämie in Erscheinung. Bei einer Überschwemmung des Blutes mit Bartonellen findet man kurze Zeit danach auch immer eine hochgradige Anämie.

Die klinischen Symptome der Erkrankung, die Abmagerung, der perniziöse Charakter der Anämie, oft verbunden mit einer Hämoglobinurie, sind in allen Einzelheiten von LAUDA

ausführlich beschrieben worden. Trotz der Untersuchungen zahlreicher Autoren ist nicht viel Neues und Wesentliches hinzuzufügen. Eine große Anzahl der Tiere geht bereits nach wenigen Tagen unter diesen schweren Erscheinungen zugrunde. Die Letalitätsziffer schwankt bei den einzelnen Autoren zwischen 20 und 50%. ADLER fand sogar in Palästina unter den dortigen Ratten nach Entmilzung bis zu 96% Todesfälle. Dieser Unterschied kann einerseits durch die verschiedene Virulenz der Bartonellenstämme, andererseits durch das Alter der Tiere und durch das Tiermaterial erklärt werden. In diesem Zusammenhang ist auch die Mitteilung von REITANI sehr interessant, der im Militärhospital von Alessandria bei bartonellenfreien Ratten eine plötzlich entstandene Epidemie beobachtete, die bei allen entmilzten Ratten auftrat und sich durch eine besonders hohe Letalität auszeichnete.

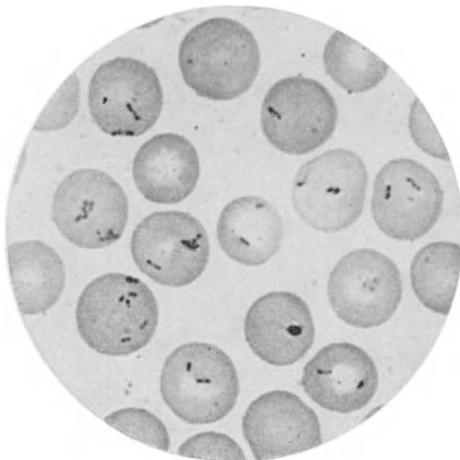


Abb. 6. *Bartonella muris*. Vergr. 1500 mal. (Nach MAYER, BORCHARDT und KIKUTH.)

In einzelnen Fällen kann die Krankheit auch chronisch verlaufen. Die Symptome sind dann nicht so ausgesprochen. Jederzeit aber kann eine plötzliche akute Verschlimmerung eintreten.

Überstehen die Tiere die Krankheit, so kommt es zu einer rapiden Blutregeneration und die Ratten erholen sich verhältnismäßig schnell. Jederzeit können aber spontan oder infolge irgendwelcher Schädigungen Rezidive auftreten, die noch viele Wochen nach der Milzexstirpation den Tod der Tiere herbeiführen können.

Außer dem positiven Bartonellenbefund ist wohl die hochgradige Anämie, die in diesem Maße bei keiner anderen Krankheit angetroffen wird und nur mit dem Blutbild beim Oroyafieber zu vergleichen ist, der auffallendste Befund.

In wenigen Tagen sinkt die Zahl der roten Blutkörperchen von etwa 9 Millionen im Kubikmillimeter auf 2 Millionen und darunter. Die Hämoglobinwerte sinken ebenfalls, wenn auch nicht in dem Maße, so daß der Färbeindex nach SAHL I oder mehr beträgt. Neben Anisocytose, Poikilocytose, Halbmondschatten, CABOTSchen Reifen findet man zu gleicher Zeit schon die ersten Anzeichen einer gesteigerten Blutregeneration, die bei den in Genesung begriffenen Fällen bald in den Vordergrund treten. Auffallend ist, daß man nach der Milzexstirpation die sonst bei Ratten so häufig vorhandenen JOLLY-Körper nur spärlich sieht.

Mit dem Auftreten der Anämie setzt auch gleichzeitig eine starke Leukocytose mit Linksverschiebung ein.

Was die Zahl der Blutplättchen betrifft, so scheinen sie meistens stark vermehrt.

Nicht veröffentlichte Untersuchungen von RACHMILEWICZ im Tropeninstitut haben ergeben, daß die Zahl der Blutplättchen in vielen Fällen erhöht ist, aber daß sie innerhalb einer kurzen Zeit großen Schwankungen unterworfen ist. Eine Gesetzmäßigkeit in bezug auf die Schwere der Anämie und den Bartonellenbefund konnte nicht festgestellt werden.

In vielen Krankheitsfällen kann man außer einer Vermehrung der Blutplättchen sehr oft auch eine Größenzunahme derselben beobachten. Es ist uns schon früher aufgefallen, daß in den vergrößerten Blutplättchen zuweilen kleine Einschlüsse in Form von winzigen Körnchen zu sehen waren, die mit den allerkleinsten Bartonellen in den Erythrocyten eine gewisse Ähnlichkeit hatten. Wenn es sich tatsächlich um Bartonellen in den Blutplättchen handeln würde, so wäre das ein Befund von größtem Interesse.

Ich habe deshalb, um diese Frage zu entscheiden und um festzustellen, ob es sich hier um einen gesetzmäßigen Befund handelt, bei allen von mir beobachteten Blutaussstrichen die Blutplättchen *vor, während und nach* der Bartonelleninfektion in dieser Richtung untersucht. Ich fand die Körncheneinschlüsse nicht nur während jeder Phase der Infektion, sondern zuweilen auch noch lange Zeit nach Abklingen aller klinischen Symptome, nachdem das regeneratorsche Blutbild bereits wieder in ein normales übergegangen war. Bei jungen Tieren fand ich solche Einschlüsse auch öfters bei nichtentmilzten Ratten. Auf der anderen Seite konnte ich, wenn auch sehr selten, derartige Befunde auch bei starker Überschwemmung des Blutes mit Bartonellen nicht erheben. Auf Grund dieser Beobachtung bin ich zur *Überzeugung gekommen, daß die Körncheneinschlüsse in den Blutplättchen mit den Bartonellen im Blut nicht in Zusammenhang gebracht werden können.* Was diese Einschlüsse bedeuten, ob es reine Zufallsprodukte sind, oder ob sie Degenerationserscheinungen der Blutplättchen darstellen, kann ich leider nicht entscheiden.

SINTON ist der Meinung, daß die Bartonellen eine Hypoglykämie hervorrufen. HOFFENREICH hat diese Angaben nachgeprüft und gefunden, daß mit Bartonellen latent infizierte Ratten einen Blutzuckerwert haben, der sich zwischen 90—125 mg pro 100 ccm bewegt. Bei schwerer Bartonellenanämie tritt meistens eine terminale Hypoglykämie ein, die trotz Zuckerfütterung und Insulingaben nicht mehr zu heben ist. Dagegen besteht ein Zusammenhang zwischen Blutzucker und dem Auftreten von Bartonellen nicht.

Während LAUDA berichtet, daß die Resistenz der roten Blutkörperchen der Ratten sich in weiter Grenze bewegt und es keine Veränderung während der Infektion gibt, fand HOFFENREICH verminderte Resistenz der roten Blutkörperchen, solange die Bartonellen im Blut sind. Die neue Generation der roten Blutkörperchen ist dagegen viel resistenter.

Morphologisch und färberisch verhält sich die Bartonella muris einerseits ähnlich wie die Bartonella bacilliformis, andererseits wie die Gruppe der Rickettsien. Besonders die hantelförmigen Bartonellen erinnern in Größe und Gestalt an diese sehr. Eine Differenz der Bartonella bacilliformis und der Bartonella muris bezüglich der Fuchsinfärbung, auf die NOGUCHI hinwies, konnte ich nicht feststellen. Allerdings habe ich Bartonella bacilliformis aus den Kulturen mit Bartonella muris aus dem Blut verglichen.

Während MAYER, BORCHARDT und KIKUTH in 100 % der Fälle ein Angehen der Infektion nach Milzexstirpation bei den Hamburger Ratten feststellen

konnten, berichten andere Autoren, wie LAUDA in Wien, daß der Prozentsatz nicht so groß ist. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß leichte abortive Erkrankungen mit nur vereinzelt Bartonellen leicht übersehen werden können. *An einigen Orten gibt es aber Rattengruppen, die frei von Bartonellen sind.*

So fanden SORGE in Catania, MARTIN und PASSINI in Turin bei den dortigen Ratten keine Bartonellen nach Milzexstirpation. In Brasilien stellten REGENDANZ und KIKUTH fest, daß neben latent infizierten auch bartonellenfreie Ratten vorkommen. Denselben Befund erhoben CANNON, TALIAFERRO und DRAGSTEDT in Nordamerika und KIRSCHNER und TIMMERMAN in Niederländisch-Indien. M. MAYER ist es dann als erstem gelungen, bartonellenfreie Rattenstämme zu züchten.

Ob die Bartonellen außer in den Erythrocyten auch in anderen Zellen des Organismus zu finden sind, kann man mit Sicherheit nicht entscheiden.

NOGUCHI teilt zwar mit, daß er in Knochenmarkszellen bartonellenähnliche Einschlüsse sah. Auch BATTISTINI und WEISS, sowie FARIA und CRUZ filho glaubten solche in Gewebsschnitten innerer Organe nach feuchter Fixierung mit Sublimatalkohol nach SCHAUDINN und nachträglicher Färbung mit Eisenhämatoxin nachgewiesen zu haben. MAYER, BORCHARDT und KIKUTH sahen ebenfalls wiederholt im Knochenmark und in Zellen innerer Organe bartonellenähnliche Einschlüsse, konnten dieselben aber nicht mit Sicherheit als Bartonellen identifizieren, umso weniger, als sie auch bei Kontrolltieren ähnliche Gebilde antrafen. Die Befunde von FARIA und CRUZ filho können jedoch keineswegs als beweisend angesehen werden, da die Eisenhämatoxinfärbung nach meinen Erfahrungen für diesen Zweck vollkommen ungeeignet ist.

V. SCHILLING teilt mit, daß er im Knochenmark bartonellenkranker Ratten weiße, stark basophile Blutzellen vom Typus der histiocytären Plasmazellen gefunden hat, deren Protoplasma von feinen azurophilen Stäbchen durchsetzt war. Obgleich sie etwas größer als Bartonellen waren und sich dunkler färbten, waren sie diesen morphologisch sehr ähnlich. Außer der auffallenden Morphologie konnte aber V. SCHILLING keinen Beweis für ihre Bartonellennatur erbringen.

Bereits MAYER, BORCHARDT und KIKUTH versuchten die Bartonella muris auf künstlichen Nährböden zu züchten. *Die Versuche führten zu keinem befriedigenden Resultat.* Zwar gelang es ihnen auf halbstarrem Kaninchenserum und Pferdeblut-Traubenzuckeragar eine gewisse makroskopisch wahrnehmbare Vermehrung der Bartonellen festzustellen, die sich im Ausstrichpräparat morphologisch und färberisch genau wie die im Blut gefundenen Bartonellen verhielten, aber die Befunde waren bei den zahlreich angesetzten Versuchen nur in ganz vereinzelt Fällen zu erheben und die Weiterimpfung mißlang fast immer.

NOGUCHI, der wohl über die größte Erfahrung auf diesem Gebiet verfügt, hatte ebenfalls nur negative Resultate. Über gelungene Kulturversuche berichteten BATTISTINI und WEISS, HAAM, LAUDA und SORGE und BAYON. Diese Ergebnisse können aber nicht als beweiskräftig angesehen werden, da sie zum Teil von den betreffenden Autoren später selbst nicht mehr bestätigt werden konnten. Die Mitteilungen von KUCZYNSKI lassen sich mangels ausführlicher Darstellung nicht beurteilen. METELKIN, der diese Frage nochmals gründlich in Angriff nahm, kam zu einem völlig negativen Resultat.

Von der Vermutung ausgehend, daß vielleicht die verschiedenen Sera, die zur Herstellung der Nährmedien gebraucht wurden, Antikörper enthalten könnten, habe ich dann nochmals Kulturversuche angestellt und aus diesem Grunde die Sera für die Nährböden von verschiedenen Tieren inaktiviert. Ferner habe ich Sera von entmilzten Hunden und Ratten benutzt.

Auf keinem dieser Wege gelang es mir, Bartonellenkulturen zu erhalten. Man kann wohl heute mit Sicherheit sagen, *daß es bisher nicht gelungen ist, die Bartonella muris auf künstlichen Nährböden zu züchten.* Bei allen angeblich gelungenen Züchtungsversuchen handelt es sich höchstwahrscheinlich um

sekundäre Keime und das ist umso mehr anzunehmen, als die entmilzten anämischen Ratten oft einer Mischinfektion zum Opfer fallen.

Das negative Ergebnis der Züchtungsversuche spricht aber keineswegs gegen die parasitäre Natur der Bartonellen.

3. Übertragungsversuche.

Von besonderer Bedeutung für die Parasitennatur der Bartonellen ist die Übertragungsmöglichkeit derselben auf bartonellenfreie Ratten und andere Tiere. *MAYER, BORCHARDT und KIKUTH konnten entmilzte Hamster und Mäuse mit Bartonellen infizieren.* Die Übertragung gelang durch intrakardiale Impfung, die subcutane versagte. Es kam bei diesen Tieren zu einer abortiven Erkrankung und die Bartonellen konnten 4—5 Tage in mäßiger Zahl mit Sicherheit im peripheren Blut nachgewiesen werden. Eine Anämie trat nicht in Erscheinung.

ADLER konnte ebenfalls seinen in Palästina gefundenen *Bartonella muris*-Stamm auf entmilzte weiße Mäuse übertragen, bei denen es zu einer schweren Infektion mit starker Vermehrung der Parasiten kam. Ferner gelang ihm die Übertragung auf zwei kleine entmilzte, in Palästina vorkommende Nagetierarten, *Sphallax typhlops* und *Meriones tristrami*. Bei *Sphallax typhlops* entwickelte sich nach der Überimpfung ein dem bei Ratten beobachteten sehr ähnliches Krankheitsbild, während die Infektion bei *Meriones tristrami* wohl zu schwerer Anämie führte, aber nach einiger Zeit doch zur Ausheilung kam.

In dieser Beziehung ist eine Mitteilung von *ADLER* interessant, nach der es ihm gelungen sein soll, einen *Bartonella muris*-Stamm von natürlich infizierten Ratten auf nicht entmilzte Mäuse zu übertragen und durch wiederholte Passagen die Virulenz dieses Stammes außerordentlich zu steigern, so daß ein großer Prozentsatz der nicht entmilzten Mäuse an der Infektion zugrunde ging. Auffallenderweise war aber dieser Bartonellastamm für nicht entmilzte normale Ratten apathogen, obgleich die Virulenz für Mäuse durch Rattenpassagen nicht verloren ging.

Auch die Übertragung der Bartonellen auf gesunde entmilzte Ratten gelang *MAYER, BORCHARDT und KIKUTH* einwandfrei. Die Schwierigkeit bei diesen Versuchen bestand darin, daß alle Hamburger Ratten sich als latent infiziert erwiesen. Erst nachdem es durch Behandlung mit organischen Arsenverbindungen gelungen war, die Ratten bartonellenfrei zu machen, konnte der Übertragung eine Beweiskraft beigemessen werden.

Die Übertragung der Bartonellen auf bartonellenfreie Ratten und das Angehen der Infektion in 100% der Fälle gab mir die Möglichkeit, auf biologischem Wege die Filtrierbarkeit der Rattenbartonellen zu untersuchen.

Das stark mit Bartonellen infizierte Rattenblut wurde defibriert, mit dreifachem Volumen Aqua destillata hämolysiert und durch Berkefeld-N-Kerzen filtriert. Mit dem Filtrat wurden 4 junge bartonellenfreie entmilzte Ratten subcutan gespritzt.

Die Tiere erkrankten nicht. Zwei dieser Ratten wurden nach einer verhältnismäßig langen Beobachtungszeit mit bartonellenhaltigem Blut, das in genau derselben Weise defibriert, mit Aqua destillata verdünnt und hämolysiert, aber nicht durch Berkefeld-N-Kerzen filtriert war, nochmals subcutan infiziert. Diesmal ging die Infektion in wenigen Tagen bei den Tieren an und beide Ratten erlagen der Bartonellenanämie.

Die Bartonella muris gehört also nicht zu den filtrierbaren Erregern. *DINGER* erzielte bei der Anwendung von Seitzfiltern ebenfalls ein negatives Resultat.

Versuche, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunde zu infizieren, gelangen mir zunächst nicht.

Dagegen berichteten FORD und ELIOT, daß es ihnen gelungen sei, ganz junge Kaninchen mit Rattenbartonellen zu infizieren, und neuerdings teilten KLEIN und SOLITERMAN mit, daß es gelingt, Bartonellen auf Kaninchen und Meer-schweinchen zu übertragen, wenn man sie gleichzeitig mit Typhusbacillen infiziert. Durch die Typhusinfektion sollte die Widerstandskraft des Organismus herabgesetzt und dadurch der Boden für eine Bartonelleninfektion geschaffen werden.

Die Angaben der amerikanischen Autoren habe ich nachgeprüft, aber eine Bestätigung ihrer Befunde ist mir nicht geglückt. Ich habe vier junge Kaninchen, die etwa 2 Wochen alt waren, mit stark bartonellenhaltigem Blut intravenös gespritzt. Zwei von diesen Tieren waren kurze Zeit vor der Überimpfung entmilzt. Während fünfwöchiger Beobachtungszeit wurden die Blutausrichungen jeden zweiten Tag auf Bartonellen untersucht. Es zeigten sich während dieser Zeit keine Bartonellen im Blut.

Bei vier anderen, ebenfalls jungen Tieren habe ich den Versuch insofern abgeändert, als ich die kurz vorher entmilzten Tiere am selben Tage hintereinander mit bartonellenhaltigem Rattenblut und trypanosomenhaltigem (*Tryp. Brucei*) Mäuseblut geimpft habe. Die Trypanosomeninfektion verlief jedoch in gewohnter Weise, die Tiere wurden schwerkrank und starben an den Folgen der Infektion. Bartonellen konnten während der ganzen Krankheitsdauer in den Blutausrichungen nicht nachgewiesen werden, obwohl ich die Tiere auf der Höhe der Infektion, als sie schon einen schwerkranken Eindruck machten, nochmals mit Bartonellen infiziert habe.

Ich habe also gewissermaßen die Methode von FORD und ELIOT mit der von KLEIN und SOLITERMAN kombiniert, ohne daß es mir gelang, die Bartonellen auf Kaninchen zu übertragen, obgleich die Trypanosomeninfektion für die Kaninchen zum mindesten eine ebenso schwere Schädigung darstellte, wie die von KLEIN und SOLITERMAN vorgenommene Typhusinfektion.

Auch REITANI gelang es nicht, die Rattenbartonellen auf andere Tiere als Ratten und Mäuse zu übertragen.

Dieser Gegensatz zwischen meinen Befunden und denen der anderen Autoren kann nur so erklärt werden, daß die betreffenden Autoren mit einem viel virulenteren Bartonellenstamm gearbeitet haben. Ohne Zweifel sind die einzelnen Bartonellenstämme in ihrer Virulenz sehr verschieden; während z. B. beim Hamburger Bartonellenstamm die Ratten zwischen dem 10. und 14. Tag zugrunde gingen, starben die von ADLER in Jerusalem beobachteten Ratten bereits am 5. Tage nach der Milzexstirpation.

4. Immunbiologische Studien.

Die Frage hatte für mich deshalb ein besonderes Interesse, weil die Bartonelleninfektion, wie wir gleich sehen werden, von der Milz in weitgehendstem Maße abhängig ist. Diese besondere Schutzwirkung der Milz, die wir bei Ratten und ein paar anderen Tierarten finden, ist bei Kaninchen und Meerschweinchen in diesem Maße nicht vorhanden. Dieser eigenartige Schutz der Milz, der nicht nur bei der Bartonelleninfektion, sondern auch bei anderen Blutparasiten, wie Trypanosomen, Piroplasmen und Spirochäten in Erscheinung tritt, wie KIKUTH, REGENDANZ und KIKUTH, NAUCK, KRITSCHESKI und Mitarbeiter,

DINGER und andere Autoren zeigen konnten, ist bei Kaninchen und Meer-schweinchen in diesem Sinne nicht vorhanden. Diese Schutzvorrichtung tritt aber wohl bei keiner Tierart und keiner Infektion so deutlich hervor wie bei der Bartonellenanämie der Ratten.

Wie dieser Schutz zu denken ist, läßt sich zur Zeit nicht beantworten. DINGER nimmt an, daß er durch eine mechanische Filtration bedingt ist. Man kann natürlich auch an irgendwelche humoralen Abwehrkräfte oder hormonale Einwirkungen denken. MAYER, BORCHARDT und KIKUTH konnten allerdings zeigen, daß nur eine *physiologisch intakte* Milz das Auftreten der Bartonellenanämie verhindert. Die Unterbindung der Milzgefäße kommt einer Milzexstirpation gleich und führt zur Erkrankung.

Nach Untersuchungen von LAUDA und FLAUM an mit Bartonellen infizierten Parabioseratten kommt die Schutzwirkung der Milz gegen die Bartonellenanämie auf humoralem Wege zustande.

Unabhängig von LAUDA und FLAUM ist KOLPAKOW mit derselben Versuchstechnik an Parabioseratten zu denselben Versuchsergebnissen gekommen.

Auch die Beobachtung von PERLA und MARMORTSTON-GOTTESMAN würde für eine Wirkung auf humoralem Wege sprechen. Diesen Autoren gelang es, autoplastisches Milzgewebe auf Ratten zu transplantieren. Wurden solche Ratten 7 Wochen nach der Transplantation entmilzt, so war das Transplantat imstande, in 50 % der Fälle die Ratten vor der Bartonelleninfektion zu schützen.

Mir selbst sind Transplantationen von Milzen niemals gelungen. Die Ergebnisse von PERLA und MARMORTSTON-GOTTESMAN stehen außerdem in gewissem Widerspruch zu der Beobachtung von MAYER, BORCHARDT und KIKUTH, nach der sogar eine Unterbindung der Milzgefäße gleich der Milzexstirpation die Bartonellenanämie hervorruft.

In Parallele zu den Versuchen von LAUDA und FLAUM untersuchten BERGEL und FLAUM, ob die Milzen der Feten imstande sind, das Muttertier vor der Anämie zu schützen. Obleich die Zahl der von ihnen untersuchten Tiere klein ist, geht doch aus ihren Versuchsergebnissen eindeutig hervor, daß trächtige splenektomierte Ratten durch die Milzen ihrer Embryonen vor dem Auftreten der Bartonellenanämie nicht geschützt werden. Ich kann diese Ergebnisse vollkommen bestätigen. In der Regel abortieren aber trächtige Ratten nach der Splenektomie.

Die Funktion der Milz ist hier unbedingt von der des übrigen Reticuloendothels zu trennen. Eine Blockade mit Eisenzucker oder Tusche führte zwar in einigen Fällen zum spärlichen Auftreten von Bartonellen im peripheren Blut, es kam aber zu keiner nennenswerten Vermehrung derselben und nach einigen Tagen waren sie verschwunden, ohne auch nur die geringsten Anzeichen einer Anämie zurückzulassen.

Im Gegensatz hierzu findet man öfters bei nicht entmilzten Ratten, wenn die Milz durch Infektion in ihrer Funktionsfähigkeit geschädigt ist, manchmal Bartonellen in größerer oder kleinerer Zahl.

So hat ja MAYER die Bartonellen bei von schwerer Trypanosomiasis geheilten Ratten zum ersten Male gesehen. Auch bei wilden Ratten, die an schwerer Trypanosoma lewisi-Infektion leiden, findet man gar nicht selten Bartonellen im Blut. Die Milz ist bei solchen Tieren meistens sehr stark vergrößert, was unbedingt für Annahme einer Milzschädigung durch die vorhandene Infektion spricht. In allen diesen Fällen kommt es aber trotz Vorhandenseins recht zahlreicher Bartonellen niemals zu einer fortschreitenden tödlichen Anämie,

sondern die Tiere werden mit der Zeit ganz von selbst gesund, wobei die Bartonellen aus dem Blut verschwinden. ROTH hatte die Milz penetrierenden Röntgenstrahlen ausgesetzt und nur vereinzelt Bartonellen im Blut beobachten können.

REITANI berichtet, daß es bei nicht entmilzten Ratten, die an einer spontanen Pasteurellose litten, ebenfalls zu einer typischen Bartonellenanämie mit letalem Ausgang kam. Bei avitaminotisch gefütterten Ratten kam es dagegen nur zu einem vorübergehenden Auftreten von Bartonellen, die bei normaler Kost aus dem Blut verschwanden. Auch in diesen Fällen handelt es sich höchstwahrscheinlich um eine hochgradige Schädigung der Milz, die einmal durch Pasteurellose, das andere Mal durch die Avitaminose bedingt sein mag.

Frisch zerriebener Milzbrei, den man in die Bauchhöhle der entmilzten Tiere einführt, beeinflußt nach den Untersuchungen von MAYER, BORCHARDT und KIKUTH, sowie FORD und ELIOT die Bartonellenanämie nicht.

Gleich nach den ersten Veröffentlichungen über die Bartonellenanämie der Ratten, die von LAUDA als „perniziöse Anämie“ bezeichnet wurde, haben VEDDER in Holland, RADRANYI in Ungarn und NEUMANN unabhängig voneinander versucht, diese Anämie als Testobjekt für Leberpräparate zu gebrauchen. Alle diese Versuche führten zu einem negativen Resultat (SCHUMACKER und EDWARDS).

Es gelang nicht die Rattenanämie, analog der perniziösen Anämie des Menschen, im günstigen Sinn zu beeinflussen. Nur HAENDEL und HAAGEN glaubten aus dem zeitlich späteren und zahlenmäßig geringeren Bartonellenauftreten auf eine günstige Leberwirkung schließen zu dürfen. FRIEDEMANN und DEICHER lassen die Frage, ob die Bartonellenanämie ein geeignetes Testobjekt für die Auswertung von Leberpräparaten ist, auf Grund ihrer Versuchsergebnisse, die widersprechende Resultate ergaben, offen.

RACHEMILEWICZ, der im Tropeninstitut diese Untersuchungen nochmals in Angriff nahm, konnte die Befunde von HAENDEL und HAAGEN keineswegs bestätigen. Unter dem Einfluß der Lebertherapie traten Veränderungen im roten Blutbild gegenüber den Kontrolltieren nicht auf.

In jüngster Zeit ist das Problem wieder aufgerollt worden. EDERLE und KRIECH behaupteten, daß die Bartonellenanämie unter Verwendung eines parenteral zuführbaren Leberextraktes von GÄNSSLEN beeinflussbar sei. REITER, der das injizierbare Leberpräparat der Promonta Werke „Hepatopson“ und das ebenfalls injizierbare Leberpräparat „Campolon“ nach GÄNSSLEN von der I. G. Farbenindustrie A. G. verwendete, konnte die Behauptung von EDERLE und KRIECH nicht bestätigen. Zu derselben Ablehnung kommen auch SINGER und DEICHER. Meine Versuche in dieser Richtung mit Campolon hatten ebenfalls vollkommen negative Ergebnisse. Zu der hämopoetischen Wirkung der Extrakte in bezug auf die Bartonellenanämie verhält sich auch V. VARGA ablehnend. Später hat sich auch GÄNSSLEN auf den Standpunkt gestellt, daß hier keine spezifische Wirkung vorhanden ist. Nach FISCHER und VERZAR wirkt Leberextrakt nur bei normalen Ratten hämopoetisch und ist ohne Wirkung auf die Bartonellenanämie.

Trotz der Erythrokontenbefunde von V. SCHILLING bei der perniziösen Anämie des Menschen, auf die ich noch zurückkommen werde, bietet die Rattenanämie wohl keine Analogien zum Morbus Biermer.

Allerdings haben KLEIN und LOPATIZKI solch einen Zusammenhang zu rekonstruieren versucht. Es gelang diesen Autoren, bei mit Bartonellen infizierten Meerschweinchen ein perniziösaähnliches Blutbild zu erzeugen, wenn gleichzeitig den Tieren Coli-Typhus-Paratyphusbakterien subcutan eingespritzt wurden. Diese erythrotoxische Komponente der „Coligifte“, welche die Bartonelleninfektion befördert, konnte durch Einspritzung von Leberemulsion neutralisiert werden. Die Meerschweinchen, die Colibakterien mit Leber-

emulsion bekamen, zeigten keine Bartonellen im Blute, während die Kontrolltiere ohne Leberemulsion ausnahmslos Bartonellen aufwiesen. Solange jedoch diese Behauptung nicht bestätigt wird, *müssen wir daran festhalten, daß die BIERMEISCHE Anämie ätiologisch mit der Bartonellenanämie nicht in Zusammenhang gebracht werden kann.*

Um Irrtümern vorzubeugen, sollte man die Rattenanämie nicht wie LAUDA als perniziöse Anämie bezeichnen, sondern nachdem der Erreger bekannt ist, nach dem Vorschlage von NEUMANN als *Bartonellenanämie*.

Viel größeres Interesse als die Beeinflussung der Bartonellenanämie mit Leber- und Milzpräparaten verdient schon die Mitteilung von BLUMENTHAL und AULER, die die Beobachtung machten, daß Ratten, die an einem spontanen oder experimentellen Krebs litten, zahlenmäßig ungleich seltener an den Folgen der Milzextirpation starben als die Kontrollratten.

HIRSCHFELD und TINOZZI haben diese Befunde bestätigen können und festgestellt, daß die Letalität der mit Tumor geimpften Tiere in den ersten 12 Tagen nach der Milzextirpation nur 20% betrug, gegenüber 70% der Kontrolltiere. Sonderbarerweise haben diese Autoren sich nur mit der Feststellung der durchschnittlichen Lebensdauer der Tiere nach der Milzextirpation begnügt und Bartonellenbefunde überhaupt nicht erwähnt. Es läßt sich deshalb nicht feststellen, ob ihre Tiere alle an den Folgen der Bartonellenanämie eingingen, oder ob noch andere Ursachen mit im Spiel waren. Auch HAENDEL und HAAGEN konnten diese auffallenden Befunde im großen und ganzen bestätigen.

Ich habe seinerzeit ebenfalls die Befunde von HIRSCHFELD und TINOZZI nachgeprüft und festgestellt, daß mit Jensensarkom geimpfte Ratten die Milzextirpation bis zu einem gewissen Grade besser vertragen als gesündere Tiere. Zwar konnte ich bei allen Tieren das Auftreten der Bartonellen beobachten, aber die Tiere zeigten durchschnittlich doch eine größere Widerstandskraft gegen die Folgen der Anämie. Dies war um so auffälliger, als es sich um durch die Tumoringpfung bereits geschwächte Tiere handelte.

Weiter habe ich feststellen können, daß die Tumortiere, wenn die Milz ihnen auch nicht entfernt ist, in den meisten Fällen ein stark verändertes Blutbild haben. Es besteht eine Anämie und gleichzeitig findet man, daß die Anzahl der jugendlichen Erythrocyten, besonders der polychromatischen stark vermehrt ist. Die Anämie spricht für ein Zugrundegehen der roten Blutkörperchen und die jugendlichen Erythrocyten für einen gleichzeitig stattfindenden regenerativen Vorgang. Es handelt sich demnach um eine Reizung und vermehrte Tätigkeit des Knochenmarks und der blutbildenden Organe durch die Tumorerkrankung. Nun haben MAYER, BORCHARDT und KIKUTH schon bei ihren ersten Untersuchungen die Beobachtung gemacht, daß die polychromatischen Erythrocyten und namentlich die jungen roten kernhaltigen Blutkörperchen lange nicht so stark von den Bartonellen befallen werden, wie die Normocyten. Die ersteren besitzen gegen die Bartonelleninvasion einen gewissen Schutz. In den meisten Fällen finden wir nämlich mit dem Zurückgehen der Bartonellenzahl, wenn die Höhe der Infektion überschritten ist und falls die Ratten noch am Leben bleiben, fast keine normalen, sondern nur jugendliche und kernhaltige rote Blutkörperchen. Ich habe die Beobachtung gemacht, daß solche Ratten, die ein stark regeneratives Blutbild nach Überstehen der Bartonelleninvasion aufweisen, keine Rezidive bekommen solange die jugendlichen Erythrocyten in der Überzahl vorhanden sind. Erst nachdem das Blutbild nahezu wieder normal geworden ist, treten Rezidive auf. Vielleicht ist das Auftreten der gesteigerten Tätigkeit der blutbildenden Organe, namentlich des Knochenmarks,

mit ein Grund für das sonderbare und ungeklärte Sistieren der Vermehrung der Bartonellen.

Auf Grund dieser Beobachtung habe ich bei Ratten vor der Milzexstirpation mit *Toluyldiamin* und *Phenylhydrazin* eine Anämie erzeugt, die von einem regenerativen Blutbild gefolgt war. Solche vorbehandelten Ratten verhielten sich genau so wie Tumorratten. Auch sie vertrugen, obgleich durch die vorhergehende Behandlung stark geschädigt, die Folgen der Milzexstirpation viel besser als die Kontrolltiere. *Aus diesen Versuchen ergibt sich mit Sicherheit, daß die Bartonelleninfektion vom Zustande des hämopoetischen Systems abhängig ist.* Eine Erklärung, die mir besser fundiert erscheint als die Hypothese von SCHWARZ, der zu dieser Frage ebenfalls Stellung nimmt und die relative Widerstandskraft der Tumortiere auf eine parenterale Eiweißüberschwemmung der zerfallenen Tumorzellen zurückführen will.

LEPEHNE und andere Autoren führten vor dem Bekanntsein der Bartonellen als Erreger die deletären Folgen der Milzexstirpation auf eine Störung des Eisenstoffwechsels zurück. In der Tat scheint eine Eisentherapie bei der Rattenanämie bis zu einem gewissen Grade von günstiger Wirkung zu sein. Wir haben es aber hier ebenfalls nicht mit einer primären Beeinflussung der Infektion zu tun, sondern es handelt sich um eine Reizung der blutbildenden Organe, die zu einer vermehrten Tätigkeit angeregt werden und aus den oben dargelegten Gründen eher die Folgen der Anämie überwinden helfen. Die Fütterungsversuche von SCHWARZ, der eine parenterale Eiweißüberschwemmung bei den Tieren bezweckte, sind vom theoretischen Standpunkt sehr interessant, aber für die Anämie als solche bedeutungslos und wenig überzeugend.

Die Immunitätsverhältnisse, die wir bei der Bartonellenanämie finden, erinnern stark an die Form der labilen Infektion, die bei Erkrankungen durch Blutprotozoen vielfach verbreitet ist und auch bei Spirochätosen öfters angetroffen wird.

Es handelt sich bei diesen Krankheiten um keine absolute Immunität, wie sie nach Überstehen einer ganzen Reihe von bakteriellen Infektionen in Erscheinung tritt, sondern nur um eine relative Immunität. Nach Überstehen des akuten Stadiums kommt es zu einem Gleichgewichtszustand zwischen Organismus und Parasitismus. Nennenswerte krankhafte Symptome sind in einem solchen Stadium nicht mehr festzustellen und nur in ganz vereinzelt Fällen gelingt es, die Parasiten nachzuweisen. Überimpft man aber zu dieser Zeit das Blut der anscheinend gesunden Tiere auf nicht infizierte, so geht die Infektion prompt an. Es kommt zu einer akuten Erkrankung, die wieder ihrerseits in ein chronisches und latentes Stadium übergehen kann. Tiere mit labiler Infektion verhalten sich gegen eine Reinfektion refraktär. Kommt es mit der Zeit doch zur Ausheilung, so sind die Tiere für eine neue Infektion in demselben Maße wieder empfänglich wie normale.

Dieser Gleichgewichtszustand zwischen Wirtsorganismus und Parasitismus kann durch irgendwelche exogene oder endogene Ursachen zugunsten der Parasiten erschüttert werden. Es kommt dann zum Auftreten von Rezidiven, die unter Umständen ebenso schwer verlaufen können wie der erste akute Anfall und oft auch mit dem Tode enden. An der Aufrechterhaltung des Gleichgewichtszustandes ist, wie ich an vielen Beispielen bei Blutprotozoen zeigen konnte, die Milz in hervorragendem Maße beteiligt. Durch Milzexstirpation gelang es mir, latente Infektionen mit *Trypanosoma lewisi* zu aktivieren, so daß tagelang multiple Teilungsformen im peripheren Blut nachgewiesen werden konnten, was unter normalen Verhältnissen nur selten der Fall ist. Die sonst apathogenen Trypanosomen verhielten sich mitunter wie pathogene und verursachten den Tod der Tiere.

In derselben Weise gelang es mir auch, latente Affenpiroplasmose zu aktivieren. Andere Autoren machten ähnliche Beobachtungen. So sahen z. B. GONDER und RODENWALDT einen akutereren Verlauf der Hundepiroplasmose und Affenmalaria nach Entmilzung. Die gleiche Beobachtung machte ZIEMANN bei der Hundepiroplasmose und NAUCK bei einer Piroplasmose der Eichhörnchen. REGENDANZ und KIKUTH entdeckten nach Milzexstirpation bei Beutelratten bisher unbekannte piroplasmoseähnliche Blutparasiten.

Ähnliche Ergebnisse hatten DE KOCK und QUINLAN bei splenektomierten Schafen, die an *Gonderia ovis* litten, und DE KOCK sah eine Aktivierung der Rinderpiroplasmose nach Entmilzung.

Auch bei den im Tierreiche so weit verbreiteten Anaplasmosen, die vielleicht in gewissen verwandtschaftlichen Beziehungen zu den Bartonellen stehen, und auf die später noch besonders eingegangen werden soll, scheinen ähnliche Verhältnisse vorzuliegen. So berichten DE KOCK und QUINLAN, daß die Anaplasmose der Schafe nach Milzexstirpation einen über lange Zeit protrahierten chronischen Krankheitsverlauf zeigt mit von Zeit zu Zeit auftretenden Remissionen. DE KOCK konnte bei einem Schaf die Anaplasmose sogar noch nach 5 Jahren nachweisen.

Die Milz spielt also bei Blutprotozoeninfektionen eine ähnliche Rolle wie bei der Bartonellenanämie der Ratten. Deshalb auf irgendwelche verwandtschaftlichen Beziehungen der Bartonellen zu den Protozoen zu schließen, wäre falsch. *Es muß sogar mit besonderem Nachdruck gegenüber SCHWARZ darauf hingewiesen werden, daß die Bartonellen mit Protozoen nichts zu tun haben, sie müssen also als eine besondere Gattung von Mikroorganismen angesehen werden.* Eine Einteilung der Bartonellen ins System der Mikroorganismen ist heute noch nicht möglich. Obgleich die Immunitätsverhältnisse bei der Bartonellenanämie der Ratten in vielen Punkten mit den durch Blutprotozoen hervorgerufenen Erkrankungen übereinstimmen, finden sich doch einzelne Unterschiede, auf die ich besonders hinweisen möchte.

Es gelingt z. B. bei sehr vielen Blutprotozoen im Stadium der labilen Infektion Antikörper nachzuweisen. TALIAFERRO fand nämlich bei der *Trypanosoma lewisi*-Infektion, daß der im Verlaufe der Infektion gebildeter Antikörper im wesentlichen Eigenschaften besitzt, die eine Vermehrung der Trypanosomen verhindern, sie jedoch nicht abtöten. TALIAFERRO hat für diesen Antikörper den Namen *Ablastin* vorgeschlagen. REGENDANZ und KIKUTH konnten die Angaben von TALIAFERRO bestätigen und feststellen, daß die vermehrungshindernden Antikörper vornehmlich von der Milz gebildet werden. Der Nachweis dieses Antikörpers gelingt sehr leicht, indem man trypanosomenhaltiges Blut zusammen mit dem Serum latent infizierter Ratten, das den Antikörper enthält, in genügender Konzentration auf gesunde Tiere überimpft. Die Infektion geht dann nicht oder nur verzögert an. Es gelingt auch, bereits infizierte Ratten mit dem Antikörper enthaltenden Serum erfolgreich zu behandeln.

Bei der Bartonellenanämie der Ratten liegen dagegen die Verhältnisse in dieser Hinsicht anders. Es gelingt nämlich nicht, im Serum irgendwelche Antikörper nachzuweisen, wie ich in nicht veröffentlichten Versuchen zeigen konnte. Zu denselben Ergebnissen sind FORD und ELIOT gekommen. Weder im Blut noch in den Organen normaler und genesender Ratten konnten Antikörper nachgewiesen werden.

HOFFENREICH konnte komplementbindende Antikörper mit alkoholischem Extrakt aus ausgetrocknetem Bartonellenblut bei Ratten, die die Krankheit überstanden hatten, nicht nachweisen.

Dieses Ergebnis ist um so auffallender, wenn man in Betracht zieht, daß die Bartonellen, selbst bei sehr starker Infektion unter Umständen krisenhaft schnell aus dem Blut, nämlich innerhalb von 24 Stunden, verschwinden können. Gelänge es nämlich, humerale Antikörper nachzuweisen, so wäre dieser Vorgang

eher zu erklären; man hätte dann ein analoges Verhalten, wie nach dem ersten Anfall von Recurrens Spirochäten. So ist aber dieser Vorgang bis jetzt vollkommen ungeklärt. Es ist natürlich daran zu denken, daß die Antikörper vielleicht nur für ganz kurze Zeit, für wenige Stunden im Körper kreisen und vielleicht auch sonst sehr labiler Natur sind. Vielleicht liegen hier die Verhältnisse ähnlich wie bei der Malaria, bei der Antikörper ebenfalls nicht nachzuweisen sind, und der Abwehrmechanismus durch rein celluläre Vorgänge bedingt ist (TALIAFERRO, KNOWLES und DAS GUPTA).

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Beobachtungen von V. SCHILLING und SAN MARTIN einerseits und REITANI andererseits, die feststellten, daß einzelne nach Milzexstirpation gesund gebliebene Ratten sich nicht infizieren ließen.

RYU YOSHIWARA berichtet von 4 Ratten, die nach der Entmilzung gesund geblieben waren, und die mit hochvirulentem Material intrakardial infiziert wurden. Diese Infektion, resp. Reinfektion verlief ergebnislos. Bei keinem Tier konnten Bartonellen nachgewiesen werden und bei keinem waren Anzeichen einer Anämie vorhanden.

Ob es sich in solchen Fällen um eine natürliche Immunität handelte oder um eine latente Infektion, die trotz Milzexstirpation nicht aus dem Gleichgewichtszustand gebracht werden konnte, ist eine noch offene Frage. Um sie beantworten zu können, müßte man das Blut solcher gesund gebliebener Ratten auf bartonellenfreie Rattenstämme übertragen.

Wir haben gesehen, wie wichtig für das Auftreten der Bartonellenanämie und für den Gleichgewichtszustand zwischen Wirtsorganismus und Parasitismus das Vorhandensein einer funktionierenden Milz ist. Ausschließlich ist aber die Milz beim Niederhalten der Infektion nicht beteiligt. Das zeigen schon die Fälle, bei denen es nach Milzexstirpation zur Aktivierung der Infektion kommt, die aber von den Tieren überstanden wird. Solche Tiere befinden sich trotz Milzexstirpation wieder im Stadium der labilen Infektion. Zwar können bei ihnen jederzeit Rezidive auftreten, aber die Tiere können, trotz einer latenten Infektion manchmal monatelang bis zu einem Jahr und darüber hinaus völlig gesund bleiben. Es müssen also im Organismus noch andere Schutzkräfte vorhanden sein, die die fehlende Funktion der Milz übernehmen und die latente Infektion aufrechterhalten können.

In den letzten Jahren ist von vielen Autoren auf die Beziehungen hingewiesen worden, die zwischen dem „reticuloendothelialen System“ und Immunvorgängen bestehen. Auf die umfangreiche Literatur kann ich hier nicht eingehen, sondern verweise auf die zusammenfassenden Darstellungen über das Reticuloendothel von ASCHOFF¹, BÖRNER-PATZELT, GOEDEL und STANDENATH², SCHITTENHELM und SIEGMUND³.

Gestützt auf die positiven Ergebnisse der Antikörperproduktion der Milz, hätte man auch bei der Bartonellenanämie an ähnliche Verhältnisse denken können, die vom funktionierenden Reticuloendothel abhängig wären. Nun haben eine ganze Reihe von Autoren behauptet, und diese Untersuchungen sind zum größten Teil an Ratten durchgeführt worden, daß es nach Milz-

¹ ASCHOFF: Erg. inn. Med. 1924.

² BÖRNER-PATZELT, GOEDEL und STANDENATH: Das Reticuloendothel. Leipzig 1925.

³ SCHITTENHELM u. SIEGMUND: Erg. Path. 1927.

extirpation allmählich zu einer vikariierenden Wucherung des Reticuloendothels in den übrigen Organen kommen kann. Dieses neugebildete Reticuloendothel soll imstande sein, die durch die Milzexstirpation ausgeschalteten Schutzkräfte vollständig zu ersetzen.

Um zu entscheiden, ob der Zeitpunkt der Milzexstirpation für die Bartonelleninfektion von Bedeutung ist, habe ich Ratten aus einer bartonellenfreien Zucht entmilzt, in sauberen Glaskästen über ein Jahr isoliert gehalten, sie auf diese Weise vor der Infektion geschützt und dann mit bartonellenhaltigem Blut infiziert. Diese verhältnismäßig lange Zeit mußte genügen, das außerhalb der Milz in den inneren Organen verstreut vorhandene Reticuloendothel zu entwickeln. Das gewucherte kompensierende Reticuloendothel hätte dann also imstande sein müssen, bei einer Impfung mit Bartonellen die Infektion überhaupt nicht oder nur latent angehen zu lassen. Diese Annahme hat sich aber experimentell nicht beweisen lassen. Die Infektion verläuft ebenso akut wie bei Ratten, denen die Milz kurz vor der Infektion entfernt wird. Der Zeitpunkt der Milzexstirpation ist für die Infektion von nebensächlicher Bedeutung. Eine vikariierende Schutzwirkung des gesamten Reticuloendothels trat nicht in Erscheinung.

MACKAY und POLLAND konnten allerdings zeigen, daß nach operativer Entfernung der halben Milz bei Ratten der Rest der Milz eine kompensatorische Vergrößerung um etwa 50 % erfährt, während das bei Kaninchen nicht der Fall ist. Verfasser halten es für möglich, daß die Bartonelleninfektion der Ratte hierbei eine Rolle spielt.

Eine sog. Blockade des Reticuloendothels, die an und für sich als eine schwere Körperschädigung betrachtet werden muß, führte zwar, wie bereits MAYER, BORCHARDT und KIKUTH festgestellt hatten, in einigen Fällen zum Auftreten von Bartonellen im Blut, niemals aber zu einer fortschreitenden Anämie. Diese Beobachtung ist dann auch später von FRIEDBERG bestätigt worden. *Diese sog. Blockade des Reticuloendothels bewirkt wie bei jeder anderen Belastung des immunkörperbildenden Gewebes, z. B. bei gleichzeitig vorhandener Trypanosomeninfektion, eine vorübergehende Herabsetzung der Widerstandskraft des Organismus gegen die Bartonelleninfektion, entbehrt aber der spezifischen, durch kein anderes Organ ersetzbaren Schutzrolle der Milz.*

Nach TALIAFERRO, CANNON und GOODLOE ist eine latente Bartonelleninfektion imstande, die Funktionsfähigkeit des Reticuloendothels allgemein zu schädigen, so daß Protozoeninfektionen bei solchen Tieren akuter verlaufen. Auf diese Weise werden die Versuchsergebnisse von REGENDANZ und KIKUTH erklärt, die fanden, daß die Trypanosoma lewisi-Infektion der Ratte nach Ausschaltung der Bartonelleninfektion durch Neo-Salvarsan bei milzexstirpierten Tieren schwerer verläuft.

WILLS und MEHTA berichten, daß es ihnen gelungen sei, bei normalen nicht entmilzten Ratten, die mit einer Vitamin A und C-armen Kost gefüttert wurden, eine schwere Anämie zu erzeugen, bei der Bartonellen nachgewiesen werden konnten.

Für das immunbiologische Verhalten der Ratten gegenüber der Bartonelleninfektion ist die Beobachtung der amerikanischen Autoren FORD und ELIOT sehr interessant, die die Feststellung machten, daß das Alter der Tiere für das Angehen der Infektion von ausschlaggebender Bedeutung ist. Während es z. B. bei bartonellenfreien nicht entmilzten Ratten nicht gelingt, durch Überimpfung die Anämie auszulösen, erkrankten ganz junge Ratten an der Anämie, auch wenn sie nicht entmilzt waren. Wir wissen ja, daß das Alter ganz allgemein in immunbiologischer Hinsicht von ganz besonderer Bedeutung ist.

Wir haben es bei der Bartonelleninfektion in epidemiologischer Hinsicht mit analogen Verhältnissen zu tun, wie wir sie bei einzelnen Protozoeninfektionen zu sehen gewohnt sind. Man könnte sich den Vorgang so vorstellen, daß alle Ratten in ihrer Jugend die Infektion durchmachen und mit der Zeit eine gewisse Immunität erwerben, die zur latenten Infektion führt und durch die Milz aufrechterhalten wird.

Ich habe deshalb den Versuch unternommen, das Blutbild ganz junger Ratten, die alle von einem Wurf stammten, vom 4. Tage nach der Geburt an fortlaufend zu untersuchen, um festzustellen, ob die betreffenden Tiere eine regelrechte Bartonelleninfektion durchmachen. Es hat sich aber gezeigt, daß zwar einzelne Bartonellen vorübergehend im Blut zu finden sind, daß aber von einer Bartonellenanämie keine Rede sein kann. Das Blut zeigte dieselben morphologischen Verhältnisse, die sonst bei gesunden jungen Ratten beobachtet werden. Nach 2 und nach 3 Wochen habe ich je eine Ratte entmilzt, bei der dann prompt am Tage nach der Milzexstirpation eine Vermehrung der Bartonellen in Erscheinung trat mit allen Zeichen einer schweren und hochgradigen Anämie. Junge Ratten verhielten sich im Grunde genommen keineswegs anders als bereits ausgewachsene Tiere; der Unterschied bestand eigentlich nur darin, daß bei ihnen, solange sie noch nicht entmilzt waren, *öfters und regelmäßiger im peripheren Blut Bartonellen*, wenn auch in geringer Zahl, nachgewiesen werden konnten. Infiziert man aber alte, nicht entmilzte bartonellenfreie Ratten, so findet man auch bei diesen Tieren vereinzelt Bartonellen. Erst mit der Zeit verliert sich der Bartonellenbefund ganz von selbst und es kommt zur latenten Infektion. Genau so verlief die Infektion bei den jungen Ratten.

Nach ELIOT und FORD kann man Ratten aus einer bartonellenfreien Zucht mit großen Dosen intraperitoneal infizieren. Man findet dann die Bartonellen 2—3 Tage später in den roten Blutkörperchen. Es werden aber nur ganz wenige Erythrocyten befallen, die 2—6 Bartonellen enthalten. Während nun bei den splenektomierten Tieren die Bartonellen eine stetige Zunahme erfahren, kommt es bei den nicht entmilzten Tieren zu einer Art Umwandlungsprozeß der Bartonellen. Einige große dunkel gefärbte keulenförmige oder kokkoidgestaltige Bartonellen können für einige Tage noch wahrgenommen werden, aber die typischen feineren stäbchenförmigen Parasiten verschwinden. Eine Blutbildveränderung wird nicht beobachtet und die Ratten zeigen keine krankhaften Veränderungen. Die Ratten bleiben jedoch wahrscheinlich für den Rest des Lebens infiziert. ELIOT und FORD konnten solch eine latente Infektion bis zu 10 Monaten nach der Überimpfung durch Blutübertragung nachweisen. Dieser Umwandlungsprozeß der Bartonellen konnte bei splenektomierten Tieren nicht nachgewiesen werden. Die Bartonellen verschwinden krisenhaft aus dem Blut, und die Ratten können für längere Zeit bartonellenfrei werden. Eine Blutübertragung auf bartonellenempfindliche Tiere ist in solchen Fällen oft ohne Erfolg. Nach MARMRSTON-GOTTESMAN und PERLA sind die natürliche und die erworbene Resistenz bei Ratten gegenüber den Bartonellen von ganz verschiedenen physiologischen Prozessen abhängig.

Bei jungen Ratten konnte ich die Bartonellen erst vom 15.—18. Tage nach der Geburt nachweisen.

Die Zeit entspricht also ziemlich genau der Inkubationsperiode, die MAYER bei seinen Übertragungsversuchen mit Rattenläusen gefunden hatte. Die jungen

Tiere werden also scheinbar schon am Geburtstage oder kurz nachher von den Läusen der Mutter infiziert. Eine intrauterine Übertragung der Infektion ist demnach wenig wahrscheinlich.

Auch die Beobachtung von H. MEYER spricht dafür, daß die Infektion der Ratten erst nach der Geburt im Laufe der Zeit erfolgt. Dieser Anschauung schließen sich auch BERGEL und FLAUM an.

Im Gegensatz hierzu wollen McCARRISON und MULA SINGH Bartonellen bei jungen Ratten schon 12 Stunden nach der Geburt gesehen haben.

In epidemiologischer Hinsicht besteht bei der Bartonelleninfektion insofern ein Unterschied gegenüber den Blutprotozoeninfektionen, als bei der ersteren junge Tiere infiziert werden, ohne nachweislich krank zu werden, während bei den letzteren eine akute Erkrankung die Vorbedingung einer sich ausbildenden latenten Infektion bildet.

In der ersten Arbeit von MAYER, BORCHARDT und KIKUTH ist die Frage noch unbeantwortet, auf welchem Wege sich die Ratten unter natürlichen Bedingungen mit Bartonellen infizieren. Man hatte an den Magendarmkanal als Eintrittspforte gedacht, in dem die Bartonellen als saprophytische Schmarotzer leben und durch die Entmilzung in den Kreislauf gelangen, oder an eine Übertragung durch Stiche oder Kot von Ektoparasiten, wie Milben, Flöhe oder Läuse von Ratte zu Ratte. Um diese Frage zu beantworten, sind langwierige und mühsame Fütterungs- und Aufzuchtungsversuche von MAYER in Angriff genommen worden und es gelang ihm als erstem, in einwandfreier Weise auf diesem Wege unter natürlichen Verhältnissen angepaßten Versuchsbedingungen die Rattenlaus (*Haematopinus spinulosus*) als Überträger der Bartonellenanämie sicherzustellen. Unabhängig von ihm gelang der Nachweis auch den amerikanischen Autoren CANNON und McCLELAND, der später von FORD und ELIOT bestätigt werden konnte. Daß die Läuse die natürlichen Überträger der Rattenbartonellen sind, ist auch von REITANI bestätigt worden.

Damit ist die Hypothese des Eindringens der Bartonellen vom Magendarmkanal aus hinfällig geworden. Interessant ist dabei die Tatsache, daß die Bartonellen nicht nur morphologisch eine große Ähnlichkeit mit der Gruppe der Rickettsien haben, auf die schon hingewiesen wurde, sondern sich auch epidemiologisch ähnlich verhalten und ebenfalls durch Läuse übertragen werden.

Die Sicherstellung der Rattenlaus als Überträger der Bartonellenanämie durch MAYER gibt uns auch eine Erklärung für die widerspruchsvollen Resultate einzelner Autoren in bezug auf die Infektionsmöglichkeit durch direkten Kontakt. Während es REGENDANZ und mir nicht gelang, bartonellenfreie Rattenstämme zu infizieren, wenn sie mit bartonellenkranken Ratten in einen Käfig zusammengebracht wurden, gelang es anderen Autoren, wie CANNON und McCLELAND, nur dann nicht zu infizieren, wenn die kranken Ratten vorher entlaust wurden. Es ist durchaus möglich, daß unsere negativen Resultate durch das Nichtvorhandensein von Rattenläusen bedingt gewesen sind.

5. Therapie.

Gleich zu Beginn ihrer Studien konnten MAYER, BORCHARDT und KIKUTH von überraschenden Erfolgen einer spezifischen medikamentösen Therapie mit organischen Arsenverbindungen wie Arsalyt, Neosalvarsan und anderen berichten. *Die Therapie muß als eine Therapie sterilisans magna im Sinne EHRLICHs angesehen werden, denn sogar ganz starke Verdünnungen der betreffenden Mittel waren imstande, die Bartonellen innerhalb von 24 Stunden zum Verschwinden zu bringen. Der chemotherapeutische Index betrug beim Neosalvarsan 1 : 72, beim*

Arsalyt sogar 1 : 85, beim Tryparsamid dagegen nur 1 : 4,8. Dieser verblüffende, schnell einsetzende Erfolg der Arsenverbindungen spricht sehr für eine direkte Wirkung der betreffenden Medikamente auf die Parasiten und schließt eine stimulierende Wirkung des Arsens auf das blutbildende Knochenmark aus. Dieser chemotherapeutische Erfolg ist um so bemerkenswerter, als bis heute wirksame chemotherapeutische Mittel eigentlich nur bei Protozoen- und Spirochätenerkrankungen gefunden sind. Man kann aber mit Sicherheit sagen, daß die Bartonellen weder zu den Protozoen noch zu den Spirochäten gehören, und wenn sie auch als eine Gruppe für sich angesehen werden müssen, so stehen sie doch in vielen Beziehungen den Bakterien nahe. Auf diese Tatsache hat auch besonders EICHHOLZ hingewiesen und daran die Hoffnung geknüpft, daß dieser Erfolg uns ermutigt, weiter nach chemotherapeutischen Mitteln bei bakteriellen Erkrankungen zu suchen.

Die spezifische Heilwirkung der Arsenobenzole ist unter anderem von REITANI, BRUYNOGHE und VASSILIADIS bestätigt worden. Letztere fanden Neosalvarsan, Tryparsamid und Atoxyl äußerst wirksam, Stibosan dagegen vollkommen unwirksam.

Ich hatte Gelegenheit eine ganze Reihe von anderen chemischen Verbindungen auf die Bartonellen einwirken zu lassen, besonders fünfwertige Antimonverbindungen, darunter das Neostibosan. *Es hat sich aber gezeigt, daß außer organischen Arsenverbindungen kein einziges Mittel eine derartige Wirkung ausübt*; ich sehe deshalb von der Wiedergabe der Protokolle ab.

Neuerdings sind von UHLENHUTH in gemeinsamer Mitarbeit mit SEIFFERT und RYU YOSHIWARA noch eine Anzahl von Antimonverbindungen chemotherapeutisch bei der Bartonellenanämie geprüft worden. Das Antimon als Komplexsalz in Form des Fuadins erwies sich als unwirksam. Das Resultat entspricht den Angaben von MAYER, BORCHARDT und KIKUTH über das Versagen des Brechweinsteins und des Antimons. Dagegen konnte eine gewisse Wirksamkeit dem Antimon in Derivaten der Stibinsäure nachgewiesen werden. Stibenyl, Silberstibenyl und Stibosan hatten einen gewissen Heileffekt, allerdings in weit schwächerem Maße als die Arsenikalien. Diese Befunde mit Stibosan widersprechen aber denen von BRUYNOGHE und VASSILIADIS. Weiter konnten die Autoren zeigen, daß in der Kombination mit Arsen (Präparat Sdt. 283 und Sdt. 246) die therapeutische Entwicklung des Antimons erheblich gesteigert werden konnte. Besonders wirksam erwies sich das Präparat Sdt. 246 (HANS SCHMIDT) mit einem therapeutischen Index von 1 : 400. Keines von den geprüften Wismutpräparaten zeigte eine Wirkung.

Bereits in der ersten Arbeit wiesen MAYER, BORCHARDT und KIKUTH auf die außerordentlich große prophylaktische Wirkung der Arsenverbindung hin.

Sie machten nämlich die Beobachtung, daß wenn man Ratten 2—3 Wochen vor der Entmilzung mit einer bestimmten Dosis von Neosalvarsan oder einer anderen organischen Arsenverbindung behandelt, das Auftreten der Bartonellen und der Anämie ausbleibt. Beobachtet man solche Tiere aber etwas länger, so kommt es nach einer gewissen Zeit doch noch zur Anämie. Damals schlossen die Autoren aus dieser Beobachtung, daß das Freibleiben der Ratten von Bartonellen nur so lange anhält, wie die betreffende Verbindung in wirksamer Konzentration im Körper vorhanden ist. Nachdem es MAYER aber gelungen ist, den Infektionsweg und die Rattenlaus als Überträger der Bartonellen sicherzustellen, wissen wir, daß das Auftreten von Bartonellen nach einer prophylaktisch gegebenen Dosis eines wirksamen Mittels weniger von der Konzentration des im Körper kreisenden Chemotherapeuticums als von einer Reinfektion abhängig ist. Denn die meisten organischen Verbindungen, insbesondere die bei den Bartonellen wirksamen, werden ja in verhältnismäßig kurzer Zeit vom Organismus ausgeschieden und das Mittel ist nach einer Woche

entweder überhaupt nicht mehr im Organismus vorhanden oder nur in so geringer Konzentration, daß eine therapeutische Wirkung von ihm nicht mehr zu erwarten ist. Die Inkubationszeit einer Infektion unter natürlichen Bedingungen durch die Rattenlaus dauert nach den Beobachtungen von MAYER durchschnittlich 18—23 Tage. Das aber ist die Zeit, nach der in vielen Fällen bei prophylaktischer Anwendung von Neosalvarsan das Auftreten von Bartonellen beobachtet wird. Man kann wohl kaum annehmen, daß das Mittel bis dahin noch in genügender Konzentration im Organismus vorhanden ist.

Ein weiterer Beweis, daß es sich in solchen Fällen, wo es erst nach 3 Wochen wieder zum Auftreten von Bartonellen kam, um eine Reinfektion handelte, ist die erfolgreiche Züchtung von bartonellenfreien Ratten nach MAYER. MAYER behandelte Ratten mit Arsalylt, ließ sie entlausen und in mit sterilisiertem Sägemehl gefüllten Glasgefäßen isolieren. Als Futter erhielten die Tiere lediglich gekochte Eier, Reis und Milch. Auf diese Weise gelang es ihm, bartonellenfreie Rattenstämme zu züchten. Für meine experimentellen Untersuchungen an bartonellenfreien Ratten habe ich mich des öfteren der Methodik von MAYER bedient. Die Methode ist verhältnismäßig einfach. Man spritzt die Ratten mit einer sicher sterilisierenden Dosis von Neosalvarsan, entlaust sie, indem man sie sorgfältig mit einer konzentrierten Lösung von Lysol wäscht, isoliert sie in reinen Glasgefäßen und sorgt dafür, daß sie nur gekochte Nahrung erhalten. Nach etwa 3 Wochen werden die Ratten nochmals gewaschen und erhalten dieselbe Dosis Neosalvarsan. Auf diese Weise gelingt es leicht, mit Sicherheit bartonellenfreie Rattenstämme zu erhalten.

Zum Schluß dieses Abschnittes möchte ich noch besonders betonen, daß alle bisherigen physiologischen, experimentell-pathologischen, immunbiologischen und hämatologischen Studien, die an entmilzten Ratten gemacht sind, und die in der Literatur in ungezählten Arbeiten veröffentlicht worden sind, dringend einer Überprüfung bedürfen. Der Gedanke ist nicht von der Hand zu weisen, daß die Resultate in weitgehendstem Maße von einer gleichzeitig vorhandenen und von den Autoren nicht berücksichtigten Bartonellenanämie beeinflusst worden sind.

IV. Bartonella canis KIKUTH 1928.

Es gelang mir, 1928 einen weiteren Vertreter der Bartonellengruppe beim Hunde zu entdecken. Ein mit *Piroplasma canis* infizierter Hund wurde zwecks Aktivierung der Piroplasmoseinfektion entmilzt. Am 6. Tage nach der Entmilzung traten in den roten Blutkörperchen intracellulär gelegene Gebilde auf, die einerseits eine große Ähnlichkeit mit der *Bartonella bacilliformis* aufwiesen, andererseits stark an die Formen der Rattenbartonellen erinnerten, aber infolge ihrer besonderen Vielgestaltigkeit und einzelner charakteristischer Formen als eine besondere Art bezeichnet werden mußten. Meine Befunde sind von PERARD bestätigt und von REGENDANZ und REICHENOW wesentlich erweitert worden.

Der Infektionsverlauf, besonders die Vermehrung der Bartonellen, erinnert in weitgehendem Maße an das Bild der Bartonellenanämie der Ratten. Man findet zu Beginn der Infektion nur ganz vereinzelte Bartonellen, die einzelne runde Körperchen darstellen oder zu mehreren aneinander gereiht sind und sich im Ausstrichpräparat nach GIEMSA leuchtend rot färben. Es lassen sich homogen gefärbte kleinere Formen und größere, die sich nur peripher färben und daher ringförmig erscheinen, unterscheiden.

Die Zahl der befallenen Erythrocyten und der darin befindlichen Gebilde nimmt mit Fortschreiten der Infektion schnell zu. Es treten zusammengesetzte Formen von ganz

verschiedener Größe und Vielgestaltigkeit auf, wie ich sie weder bei der *Bartonella bacilliformis* noch bei der *Bartonella muris* sah. Die Einschlüsse liegen entweder wahllos durcheinander oder auch mehr parallel zueinander. Alle diese Formen bestehen aus kokkenförmigen Parasiten in perlschnurartiger Anordnung, so daß auch Stäbchen vorgetäuscht werden können. Außer dieser und ähnlicher Anordnung kommen auch Bilder vor, die man am besten mit einem Violinbogen oder einer Sichel vergleichen kann. Bei den letzteren ist der äußere Rand manchmal intensiver gefärbt, nach der Innenseite treten hellere, anscheinend etwas aufgelockerte Stellen auf.

Diese Beobachtung ist wohl auf den epicellulären Sitz der Bartonellen zurückzuführen. Nach REGENDANZ und REICHENOW färben sich die unter den Erythrocyten liegenden Parasiten schwächer, als die auf ihnen befindlichen.

Bei ganz starker Infektion findet man auch hantel- und kokkenähnliche Einschlüsse, wie sie für die *Bartonella muris* charakteristisch sind. Aber auch Gebilde von ringförmiger

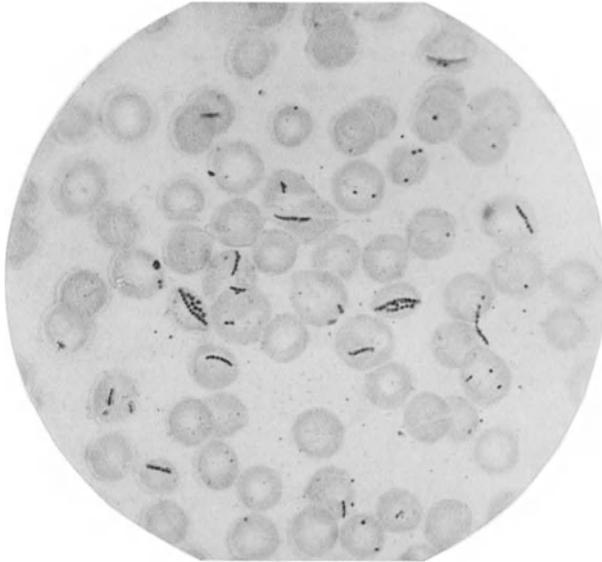


Abb. 7. *Bartonella canis*. Vergr. etwa 1500 mal. (Nach KIKUTH.)

Gestalt, wie sie bei der noch zu besprechenden Mäuseinfektion mit *Eperythrozoon coccoides* von V. SCHILLING und DINGER in großer Zahl angetroffen werden, kommen vor.

Am größten ist aber die morphologische Ähnlichkeit mit *Bartonella bacilliformis*. Diese weitgehende Übereinstimmung ist deshalb wichtig, weil LWOFF und VAUCEL die Auffassung vertreten haben, daß die Ringformen von *Bartonella bacilliformis* beim Oroyafieber eine selbständige Parasitenart darstellen, die sie infolge der Ähnlichkeit mit *Eperythrozoon coccoides* der Maus als *Eperythrozoon noguchii* bezeichneten. Diese Ansicht wird von MAYER, REGENDANZ und mir auf das entschiedenste zurückgewiesen.

Beim Fortschreiten der Infektion und Zunahme der Parasitenzahl sieht es so aus, als ob die in Stäbchen oder Ketten angeordneten Bartonellen in kleinere und diese wieder in noch kleinere Gebilde zerfallen. Ganz ähnlich wie bei den Rattenbartonellen sieht man auf der Höhe der Infektion meistens an der Peripherie der Erythrocyten zuweilen eine Art von Agglomeration. In diesem Stadium kommen auch sehr viele freie Formen vor.

Die zusammengesetzten Stäbchen sind etwa $1-2\ \mu$ lang, $0,2\ \mu$ dick, die breiten und größeren Formen haben eine Länge von $1-3,5\ \mu$ und sind $0,5-1\ \mu$ breit. Die kokkenähnlichen und runden Formen haben einen Durchmesser von $0,2\ \mu$ und sind oft noch kleiner bis an die Grenze des Sichtbaren.

Die zusammengesetzten Formen erklären sich nach REGENDANZ und REICHENOW, die sich mit der Morphologie der *Bartonella canis* eingehend beschäftigt

haben, aus einer gesteigerten Vermehrungintensität der Bartonellen. Mehrere Teilungen folgen erst aufeinander, ehe sich einzelne Teilstücke absondern. Es

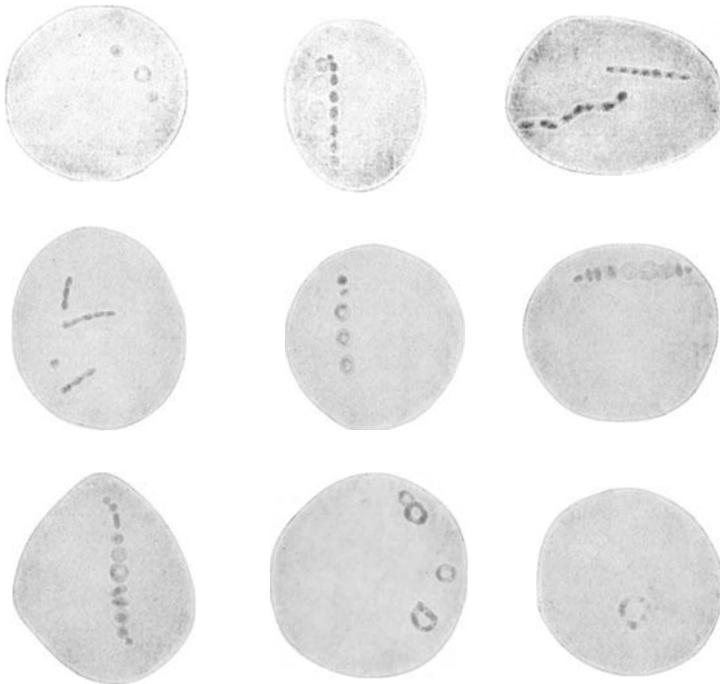


Abb. 8. Formen von *Bartonella canis* aus einem spontan infizierten Hunde. Vergr. 3600 mal. (Nach REGENDANZ und REICHENOW.) E. REICHENOW gez.

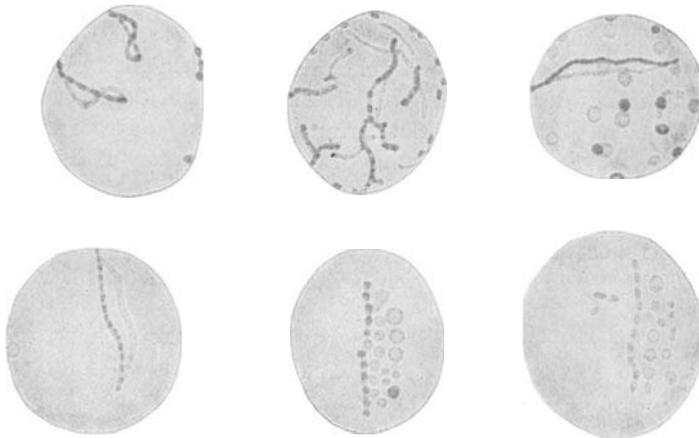


Abb. 9. Formen von *Bartonella canis* aus einem experimentell infizierten Hunde. Vergr. 3600 mal. (Nach REGENDANZ und REICHENOW.)

kommt dabei zum Aufquellen der einzelnen Körnchen, wobei Ringformen entstehen. Da dieser Vorgang nicht bei allen Parasiten gleichzeitig erfolgt, kann man alle Phasen dieses Entwicklungsprozesses in einer zusammengesetzten Reihe

erkennen. Infolge der Quellung haben die einzelnen Körperchen hintereinander nicht mehr Platz, und es kommt zur Bildung von Doppelreihen oder flächenhaften Kolonien.

Im frischen Präparat sind die Kokkenformen als helle Körperchen kaum zu erkennen, etwas leichter ist das bei den zusammenhängenden Formen. Besser sichtbar werden sie bei Dunkelfeldbeleuchtung. Eigenbewegungen sind weder von mir, noch von REGENDANZ und REICHENOW gesehen worden.

Die roten Blutkörperchen werden nach REGENDANZ und REICHENOW durch das Befallensein der Bartonellen nicht geschädigt; nur bei ganz starker Infektion verlieren die behafteten Erythrocyten ihre Scheibenform und kugeln sich ab, so daß sie etwas kleiner und dunkler als die normalen erscheinen. Im frischen Präparat erinnern sie an die sog. Messingkörperchen, die bei einer Malaria tropica im Menschen manchmal auftreten.

Eine Züchtung der Hundebartonellen gelang mir bisher ebenfalls nicht, obgleich ich zu diesem Zweck ausgedehnte Versuche angestellt hatte und zur Herstellung meiner Nährböden unter anderem das Serum von entmilzten Hunden benutzte. Ebenfalls völlig negativ verliefen in dieser Richtung die Versuche von PERARD und REGENDANZ und REICHENOW.

Außerhalb des Tierkörpers gehen die Hundebartonellen schnell zugrunde. Hundeb Blut, vermischt zu gleichen Teilen mit Kochsalzitratlösung, ist bereits nach 3 Tagen bei Zimmertemperatur und nach 6 Tagen im Eisschrank nicht mehr infektiös.

Die Bartonella canis zeigt weitgehende biologische Übereinstimmung sowohl mit der Bartonella bacilliformis wie auch mit der Bartonella muris. Während es aber mir gelang, die Bartonella canis im Gegensatz zu der Bartonella muris durch Berkefeld-N-Kerzen zu filtrieren und auf diese Weise die Bartonellen von der gleichzeitig vorhandenen Mischinfektion mit Babesia canis zu trennen, konnten REGENDANZ und REICHENOW die Filtrierbarkeit nicht bestätigen.

Außerordentlich merkwürdig ist das periodische Auftreten und Wiederverschwinden der Parasiten aus dem peripheren Blut. Ich habe dieses Verhalten zuerst bei den Hundebartonellen beobachtet, später aber auch einen ähnlichen Vorgang bei dem noch zu besprechenden Eperythrozoon coccoides feststellen können, wenn auch nicht in so ausgesprochenem Maße.

Der Vorgang vollzieht sich im allgemeinen so:

Die Parasiten vermehren sich bis zu einem gewissen Grade, verschwinden dann aber plötzlich ohne erkennbare Gründe krisenhaft aus dem peripheren Blut. Nach einigen Tagen, in der Regel nach 4—5, erscheinen wieder einzelne Parasiten, die sich in der üblichen Weise vermehren, und der Vorgang wiederholt sich von neuem. Der ganze Verlauf erinnert sehr an eine Recurrensinfektion. Dieses Auf und Ab kann sich unzählige Male wiederholen und über Monate erstrecken.

Die Dauer der Intervalle betrug nach meinen Beobachtungen in der Regel 4—5 Tage. REGENDANZ und REICHENOW sahen Anfälle von 2—4tägiger Dauer mit 2—4tägigen Intervallen und lang dauernde Anfälle, die von kurzen Intervallen unterbrochen wurden und später in kurz dauernde Anfälle mit langen Intervallen übergingen.

Obgleich die Bartonellen in den Intervallen mikroskopisch im Blut nicht nachweisbar sind, bleibt das Blut, wie REGENDANZ und REICHENOW zeigen konnten, infektiös, nur ist die Inkubationszeit etwas länger als gewöhnlich, offenbar wegen der geringen Zahl der übertragenen Bartonellen.

Mit dem Auftreten der Rezidive sinkt allmählich der Hämoglobingehalt und die Zahl der roten Blutkörperchen. In der Mehrzahl der Fälle sinkt der Hämoglobingehalt etwa um ein Drittel. Aber auch stärkere Anämien können sich nach längerem Bestehen der Infektion entwickeln, die bis auf Werte von 20% heruntergehen können, wie ich bei meinen Fällen beobachten konnte. Sobald die Bartonellen mikroskopisch nicht mehr nachzuweisen sind, steigt der

Hämoglobingehalt wieder an. Beim Ausheilen der Infektion werden wieder normale Werte erreicht.

Neben diesem eigenartigen chronischen Krankheitsbilde mit wechselndem Parasitenbefund gibt es auch, wie ich beobachten konnte, einen akuten Verlauf der Infektion, bei dem es unter ständiger Zunahme der Parasiten zu einer hochgradigen Anämie, Abmagerung, Kachexie und in kurzer Zeit zum Tode der Tiere kommt. Die Symptome erinnern stark an das Krankheitsbild der Rattenbartonellenanämie. Auch hier kommt es manchmal wie bei den Ratten kurz vor dem Tode zum plötzlichen Verschwinden der Parasiten.

Neben dem Parasitennachweis ist bei den akuten Fällen die bald nach der Infektion einsetzende fortschreitende Anämie der wichtigste klinische Befund. Die Hämoglobinwerte sinken je nach der Stärke der Infektion sehr schnell. Ich habe Hämoglobinwerte von 20% und darunter beobachtet. Der Blutausschlag zeigt das Bild schwerster Anämie mit ausgesprochen degenerativ-regenerativem Charakter. Man findet neben ausgelaugten Erythrocyten Halbmondschatten und CABOTSche Reifen, hochgradige Polychromasie, zahlreiche Erythrocyten, Makroblasten und Jollykörper. Die Zahl der weißen Blutkörperchen ist stets vermehrt und es besteht eine mehr oder weniger starke Linksverschiebung derselben. Die Tiere machen einen kranken Eindruck, magern ab und werden hinfällig. In ganz akuten Fällen tritt stets Fieber auf, die Temperatur steigt über 40°. In mehr chronisch verlaufenden Fällen treten keine nennenswerten Temperaturscheinungen auf, dagegen aber fast immer ein deutlicher Ikterus, im auffälligen Gegensatz zu den akuten Fällen mit ganz hochgradiger Blutzerstörung.

Außer diesen chronischen und akuten Krankheitsfällen gibt es aber auch ganz leichte chronisch verlaufende, und natürlich auch alle Übergänge von leichten zu schweren Fällen.

Auch bei der Hundebartonellose spielt die Milz eine ganz besondere Rolle. Die fehlende Schutzkraft der Milz ist für die fortschreitende Infektion Vorbedingung. Ich habe die *Bartonella canis* als latenten Erreger *durch über 100 Passagen* bei meinem Hundepiroplasmosestamm fortgezüchtet und nur gelegentlich bei ganz starker Piroplasmoseinfektion das Auftreten derselben in größerer Zahl im But beobachten können.

Erst die Milzexstirpation bewirkt in fast allen Fällen, daß es zur Aktivierung der Infektion kommt. Mit Leichtigkeit gelingt es nur entmilzte Hunde zu infizieren, die ausnahmslos mit nachweisbaren Bartonellen im Blut erkranken. Die Gesetze der labilen Infektion kommen auch hier zur Geltung. Interessant ist die Tatsache, daß genau so wie bei der Bartonellenanämie der Ratten, worauf ich schon besonders hingewiesen habe, *der Zeitpunkt der Milzexstirpation* vor der Überimpfung von nebensächlicher Bedeutung ist. Irgendein anderes Organ kann vikariierend die spezifische Schutzkraft der Milz nicht ersetzen, denn Hunde, denen ich 3 Monate vor der Überimpfung die Milz exstirpiert hatte, erkrankten prompt nach der Überimpfung.

Die Tatsache, daß die Bartonellen selbst in Fällen, wo nahezu jeder Erythrocyt befallen ist, schlagartig innerhalb von 24 Stunden verschwinden können, ohne daß gleichzeitig eine nennenswerte Verminderung der roten Blutkörperchen eintritt, spricht für die Anwesenheit von humoralen Antikörpern und gegen eine Phagocytose der roten Blutkörperchen mit den auf ihnen sitzenden Bartonellen.

REGENDANZ und REICHENOW konnten den Beweis erbringen, daß eine lang dauernde Infektion bei ihrem Erlöschen eine Immunität zurücklassen kann.

Außer auf Hunde gelang mir die Übertragung auf andere Tiere, wie Affen, Katzen, Meerschweinchen, junge Kaninchen und Ratten nicht; auch dann nicht, wenn die Tiere entmilzt wurden.

REGENDANZ und REICHENOW konnten einen entmilzten Affen (*Cercopithecus sabaeus*) und bartonellenfreie Ratten nicht infizieren, dagegen gelang ihnen die

Infektion bei entmilzten Katzen. Das Infektionsbild ist bei Katzen ähnlich wie bei spontan infizierten Hunden. Es überwiegen aber mehr die kokkenförmigen Parasiten, während die zusammengesetzten Formen spärlich bleiben. Vielleicht hängt das mit einer geringeren Virulenz des Parasiten zusammen. Eine Anämie stärkeren Grades kam bei den infizierten Katzen nicht zur Beobachtung. Eine Rückübertragung der Bartonellen von Katzen auf Hunde ist ebenfalls möglich.

Da die Verbreitung der Rattenbartonellen von der Überträgerrolle der Ektoparasiten abhängig ist, wie MAYER zeigen konnte, so ist wohl anzunehmen, daß auch die Hundebartonellen durch Ektoparasiten übertragen werden.

Versuche von mir, die Bartonellen durch Hundeflöhe zu übertragen, schlugen fehl.

REGENDANZ und REICHENOW glaubten, daß zwischen den intracellulären Symbionten der Blutsauger und der Bartonellen irgendwelche Beziehungen beständen. Sie haben aber den experimentellen Beweis nicht erbringen können, daß die *Bartonella canis* ein Zeckensymbiont ist. Es wurden diesbezügliche Versuche mit *Dermacentor reticulatus*, *Rhipicephalus sanguineus* und *Ornithodonus moubata* durchgeführt.

Die Bartonellen durch Hundezecken (*Rhipicephalus sanguineus* und *Dermacentor reticulatus*) und Bettwanzen zu übertragen, gelang ebenfalls nicht. Dagegen konnten die Autoren nachweisen, daß die Bartonellen durch Flöhe rein mechanisch übertragen werden, und zwar in der Weise, daß die Flöhe nach dem Saugen an einem infizierten Hund auf einen anderen übergehen und von diesem zerbissen werden, wobei die im Flohdarm befindlichen Bartonellen durch Hautverletzungen in den Hundekörper gelangen können. *Eine Entwicklung von Bartonella canis im Flohdarm oder auch ein längeres Erhaltenbleiben findet dagegen nicht statt*

Vielleicht kommen Hundeläuse (*Haematopinus piliferus*) als eigentliche Überträger in Betracht.

Die glänzenden Erfolge der chemotherapeutischen Beeinflussbarkeit der Rattenbartonellen durch Arsenobenzole veranlaßten mich, auch bei der *Bartonella canis* Neosalvarsan therapeutisch anzuwenden. *Mit 15 mg pro Kilogramm Hund gelang es mir, das Blut der Hunde vollkommen von Bartonellen zu befreien und eine Therapie sterilisans magna im Sinne EHRLICH'S zu erreichen.* Kleinere einmalige Dosen führten zu einem vorübergehenden Verschwinden der Bartonellen, das nach kurzer Zeit von Rezidiven gefolgt war. REGENDANZ und REICHENOW haben meine Angaben bezüglich der Wirksamkeit des Neosalvarsans bestätigen können.

V. Eperythrozoon coccoides V. SCHILLING und DINGER 1928 und Bartonella muris musculi V. SCHILLING 1928.

Fast gleichzeitig und unabhängig voneinander haben V. SCHILLING in Berlin und DINGER in Amsterdam einen bartonellenartigen Erreger bei entmilzten weißen Mäusen entdeckt, der von V. SCHILLING mit dem Namen Eperythrozoon coccoides belegt wurde, von DINGER Gyromorpha musculi genannt wurde. Der erste Name besitzt dem zweiten gegenüber die Priorität. Die Entdeckung von V. SCHILLING und DINGER wurde von MESNIL und BRUYNOGHE und VASSILIADIS, ELIOT und FORD u. a. bestätigt. Die beiden letzteren Autoren fanden die Gebilde außer in der weißen Maus bei *Mus musculi*, *Arvicola arvalis* und *Mus minutus*.

Zweifellos handelt es sich hier um einen Erreger, der zur Bartonellengruppe gehört, wenn er auch in klinischer und morphologischer Hinsicht von den bisher beschriebenen Bartonellen abweicht. Morphologisch erinnert das Eperythrozoon coccoides am allermeisten an die Bartonella canis, bei der sehr ähnliche Formen vorzukommen pflegen.

2—4 Tage nach der Milzexstirpation erscheinen im Blut der weißen Maus kleine Körperchen, die im nach GIEMSA gefärbten Blutausschlag in den meisten Fällen als blaßrote Ringe auftreten. Im Gegensatz zu der Bartonella muris und der Bartonella canis, die ja fast ausschließlich auf den Erythrocyten zu sehen sind, findet man die Eperythrozoen auch frei im Plasma. Auch die Vermehrung der Parasiten findet anscheinend zum Teil im Plasma statt. Die Erythrocyten können bei starker Infektion von ihnen völlig bedeckt sein. DINGER und V. SCHILLING geben an, daß sie eine gewisse Vorliebe für polychromatische rote Blutkörperchen besitzen. Diese Angabe habe ich bei weißen Mäusen bestätigen können. Bei weiteren Untersuchungen aber, zu denen ich außer weißen Mäusen auch Feldmäuse und Springmäuse heranzog, habe ich diese Vorliebe nicht regelmäßig beobachtet. Ob dieses abweichende Verhalten durch die Verschiedenheit der Stämme bedingt sein mag, lasse ich dahingestellt.

Auffallend ist, daß die Eperythrozoen in viel stärkerem Maße als die Rattenbartonellen den Rand der Erythrocyten bevorzugen. Ich muß mich der Ansicht von DINGER anschließen, der annimmt, daß die Parasiten beim Ausstreichen des Blutropfens auf den Objektträger mechanisch von den Erythrocyten abgestrichen werden.

Die Größe der einzelnen Ringe schwankt nur unbedeutend. Ihr Durchmesser beträgt 0,5—1 μ . Während DINGER aber nur Ringe beschreibt, habe ich bei Feldmäusen auch andere Formen, nämlich stäbchen- und kokkenförmige Gebilde gesehen, die zum Beispiel den Hundebartonellen zum Verwechseln ähnlich waren. Ich dachte daran, daß es sich um eine Mischinfektion mit der von V. SCHILLING beschriebenen Bartonella musculi handeln könnte. Bei der Übertragung auf bartonellenfreie entmilzte weiße Mäuse aber konnten wieder nur Ringformen beobachtet werden. Natürlich läßt sich damit nicht entscheiden, ob ich es nicht doch mit einer Mischinfektion zu tun gehabt habe.

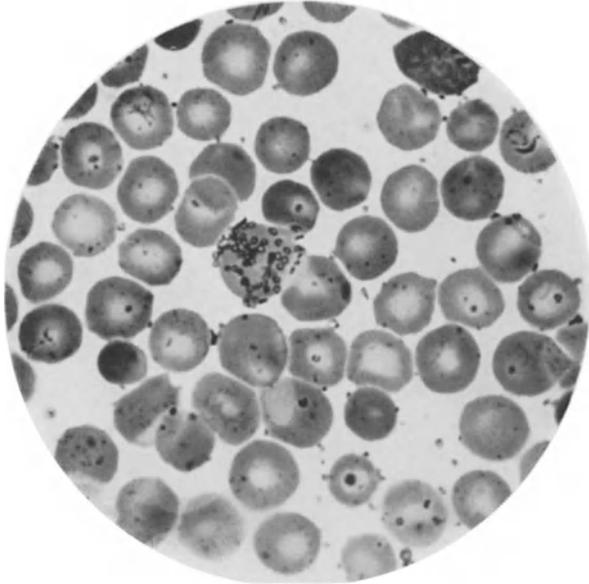


Abb. 10. Eperythrozoon coccoides.
Orig.-Phot. DINGER. Vergr. etwa 1500 mal.

Färberisch verhalten sich die Parasiten wie die anderen Bartonellen. Die Farbnuance nach GIEMSA ist vielleicht etwas blasser. Die anderen Formen, die ich bei Feldmäusen gefunden habe, färben sich dagegen leuchtend rot und erinnern auch in dieser Hinsicht mehr an die Ratten- und Hundebartonellen. Auch dieses färberische Verhalten spricht ebenfalls für eine Mischinfektion der Feldmäuse.

Das Eperythrozoon *coccoides* ist scheinbar bei weißen und wilden Mäusen sehr verbreitet. Von meinen Hamburger weißen Mäusen waren mit ganz wenigen Ausnahmen alle infiziert. DINGER gibt an, daß von seinen 103 entmilzten Mäusen 21, die aus einem besonderen Käfig stammten, frei von der Infektion waren.

Die Kultur dieser Gebilde ist bisher weder DINGER noch V. SCHILLING gelungen.

Was den klinischen Verlauf bei den weißen Mäusen anbetrifft, so unterscheidet er sich weitgehend von dem deletären Ausgang der Rattenanämie. Die Tiere machen keinen kranken Eindruck. Eine Anämie kommt nicht zur Beobachtung. Eine gewisse Schwankung in der Anzahl der polychromatischen Zellen ist vorhanden, aber nicht regelmäßig und kann mit der Zahl der vorhandenen Parasiten nicht in Zusammenhang gebracht werden. Auch die Zahl der Parasiten ist während der Dauer der Infektion sehr wechselnd. Kurz nach der Entmilzung kommt es meistens zu einer Überschwemmung des Blutes mit Parasiten, die bereits 24—48 Stunden später nur in mäßiger Anzahl vorhanden sein können. Kleinere und größere Schwankungen können wochenlang nachgewiesen werden.

Anders ist der Infektionsverlauf bei den von mir beobachteten Feld- und Springmäusen. Hier sind krankhafte Veränderungen durchaus nicht zu verkennen. Ein Teil der Tiere kommt sogar an den Folgen der Infektion zum Exitus. Man findet fast in allen Fällen eine starke Vermehrung der jugendlichen Erythrocyten. Kurz nach der Infektion habe ich mehrmals eine größere Anzahl kernhaltiger roter Blutkörperchen gesehen. Auch Erythrophagocytose kommt vor. Makroskopisch ist das Blut von heller Farbe, dünnflüssig und läßt sich nur schwer austreichen. Hämoglobinbestimmungen und Erythrocytenzählungen habe ich leider nicht ausführen können, weil sich nicht genügend Blut aus der Schwanzvene gewinnen ließ. Das Auffälligste bei diesem Krankheitsverlauf war der rezidivierende Charakter der Infektion, das Auf und Nieder im Auftreten und Verschwinden der Parasiten. Ein Verlauf, der vollkommen dem bei der *Bartonella canis* beobachteten chronischen entsprach.

Dieses Auftreten der Rezidive habe ich 4—5mal hintereinander beobachten können. Bei geringer Anzahl von Parasiten waren die Ringformen gut von den stäbchen- und kokkenartigen Gebilden zu unterscheiden. Während der Überschwemmung des Blutes mit Parasiten sah man fast nur die bartonellenähnlichen Formen. Das alles spricht wohl mit ziemlicher Sicherheit dafür, daß ich es mit einer Mischinfektion zu tun gehabt habe, mit dem Eperythrozoon *coccoides* und vielleicht mit der *Bartonella Mus musculi* V. SCHILLING, was ich aber nicht zu entscheiden wage.

Ich habe versucht, diese Bartonellen auf entmilzte weiße Mäuse zu übertragen, schon aus dem Grunde, weil sich mit weißen Mäusen besser experimentieren läßt. Die Übertragung gelang mir aber nicht. Es trat nur die Ringform auf, und die Infektion nahm den für sie charakteristischen Verlauf.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß bei den verschiedenen Mäusearten auch ganz verschiedene Eperythrozoenstämme gefunden werden. So berichten BRUYNOGHE und VASSILIADES über morphologisch verschiedene Eperythrozoen. Diese Autoren fanden bei weißen und wilden Mäusen Eperythrozoen von ringförmiger Gestalt, während bei Feldmäusen (*campagnols*) die Parasiten eine discoide Form hatten.

Bei Zwergmäusen waren beide Formen vertreten. Die discoide Form bezeichnen sie als *Eperythrozoon dispar*. Übertragungsversuche bestätigten die morphologische Verschiedenheit der Arten.

LWOFF und VAUCEL beobachteten bei einer entmilzten weißen Maus bartonellenähnliche und kokkoidesartige Gebilde und schlossen daraus, daß es sich um eine Mischinfektion von *Bartonella muris* und *Eperythrozoon coccoides* handelte. Beide Parasitenarten konnten in Tierpassagen weiter fortgezüchtet werden.

Hunde und Kaninchen verhielten sich nach meinen Versuchen refraktär. Dagegen gelang es BRUYNOGHE und VASSILIADIS *Eperythrozoon coccoides* auf entmilzte Kaninchen zu übertragen.

Eine Immunität ist weder beim *Eperythrozoon* noch bei der Mäusebartonella vorhanden. Rezidive können, wie GALLI-VALERIO bei einer grauen Maus (*Mus musculus*) feststellte, 9 Monate nach anscheinender Genesung auftreten und mit dem Tode enden.

Die Milz hat der Infektion gegenüber die gleiche Schutzrolle wie bei den anderen Bartonelleninfektionen. Erst nach der Milzentfernung kommt es zu einer starken Vermehrung der ringförmigen Parasiten und bei den stäbchenähnlichen Formen zu einem klinisch nachweisbaren Krankheitsbild.

Wird aber die Milz durch irgendwelche Gründe, vor allen Dingen durch von Blutprotozoen hervorgerufene Infektionen in ihrer Funktionsfähigkeit geschädigt oder stärker beansprucht, so erscheinen die *Eperythrozoen* auch in solchen Fällen, wo die Milz nicht extirpiert ist. So fanden LWOFF und PREVOST bei einer mit *Schizotrypanum* infizierten Maus zahlreiche Gebilde, die große Ähnlichkeit mit *Bartonella muris* hatten. Es gelang den Autoren, dieses „Virus spontané“ in zahlreichen Passagen auf nicht entmilzte Mäuse und Ratten zu übertragen und bei diesen Tieren akute Infektionen zu erzeugen. Auch konnte dieser Bartonellenstamm auf NOGUCHI- und NNN-Nährböden weitergezüchtet werden. Das „Virus provoqué“ nach Entmilzung war im Gegensatz zum „Virus spontané“ nur auf entmilzte Tiere zu übertragen. Kreuzweise vorgenommene Immunitätsversuche bestätigten, daß es sich um zwei ganz verschiedene Bartonellenstämme handelt.

Das „Virus spontané“ hat meiner Ansicht nach so viel abweichende charakteristische Eigenschaften von allen bisher bekannten Bartonellenarten, daß man daran denken muß, daß es sich um eine bakterielle Infektion gehandelt hat.

Für die Annahme, daß es sich bei den *Eperythrozoen* ebenfalls um Parasiten handelt, und nicht um Degenerationsprodukte, spricht unbedingt die gelungene Übertragung von kranker zu gesunder Maus von DINGER und V. SCHILLING, die Übertragung von Maus auf entmilzte Ratte von DINGER und mir und schließlich die chemotherapeutische Beeinflussbarkeit der *Eperythrozoen* durch Neosalvarsan.

Während man bei den Rattenbartonellen bei der Therapie mit Neosalvarsan einen außerordentlich hohen günstigen chemotherapeutischen Index von 1:72 beobachtet, ist der Index bei den Mäusebartonellen wesentlich niedriger und beträgt im günstigsten Fall 1:5. Immerhin läßt sich an der Tatsache nicht zweifeln, daß auch die *Eperythrozoen* durch Neosalvarsan zu beeinflussen sind, und daß man durch eine solche Behandlung eine *Therapia sterilisans magna* im Sinne EHRLICHs erzielen kann.

Auch BRUYNOGHE und VASSILIADIS stellten die therapeutische Wirksamkeit von Sulfarsenol, Neosalvarsan und Tryparsamid fest. Dagegen waren Versuche mit Emetin, Germanin und Chinin negativ.

Auf welche Weise die Übertragung der *Eperythrozoen* zustande kommt, ist bis jetzt noch nicht festgestellt. Möglicherweise spielt auch hier die Laus, die MAYER bei den Rattenbartonellen als Überträger fand, eine Rolle. Eine hereditäre Übertragung findet, wie DINGER feststellen konnte, nicht statt, denn eine Anzahl von jungen Mäusen, die er entmilzte, und die alle aus demselben Käfig stammten wie die erwachsenen, zeigten im Gegensatz zu diesen keine *Eperythrozoen* im Blut.

VI. Bartonellen bei anderen Tieren.

1. Bartonellen beim Eichhörnchen (*Sciurus vulgaris*) NAUCK (1927).

NAUCK fand 1927 in Peking im Blut von splenektomierten Eichhörnchen (*Sciurus vulgaris*) neben Parasiten, die zu der *Babesia*- oder *Theileriagr*uppe gehören, kokken- und stäbchenförmige Gebilde, die sich nach GIEMSA rot bis rotviolett färbten und teilweise der Oberfläche der roten Blutkörperchen angelagert zu sein schienen. Diese Gebilde waren in Größe und Gestalt sehr wechselnd. Sie unterschieden sich von den Rattenbartonellen durchaus und erinnerten sehr an Bakterien. Die Gebilde traten in großer Zahl recht plötzlich auf und waren gewöhnlich nach wenigen Tagen aus dem Blut verschwunden. Gleichzeitig mit dem Auftreten der Gebilde trat eine hochgradige fortschreitende Anämie in Erscheinung.

NAUCK läßt die Frage offen, ob es sich hier um Bartonellen handelt oder nicht. Wenn man aber diesen Befund mit unseren Beobachtungen an den verschiedenen besprochenen Bartonellenarten vergleicht, so wird man nicht umhin können, auch diese Gebilde als Bartonellen zu bezeichnen. Das morphologisch abweichende Verhalten von den Rattenbartonellen spricht keineswegs dagegen, denn der morphologische Unterschied zwischen einzelnen Formen der *Bartonella canis* und insbesondere dem *Eperythrozoon coccoides* und der *Bartonella muris* ist viel weitgehender. Auch die Beobachtung, daß die Gebilde zum großen Teil im Plasma nachgewiesen werden konnten und den Erythrocyten nur angelagert schienen, macht man zum Teil bei der *Eperythrozoon*infektion der Maus. Hier wie bei den anderen Bartonelleninfektionen ist die Milz von größter Bedeutung für das Zustandekommen der Infektion, denn die Gebilde fanden sich nur

bei entmilzten Eichhörnchen (*Sciurus vulgaris*) und auch die hochgradige fortschreitende Anämie paßt gut in das Bild einer Bartonelleninfektion.

Ich habe 6 Eichhörnchen (*Sciurus vulgaris*) entmilzt. 2 starben kurz nach der Operation, bei 4 anderen traten keine Bartonellen auf.

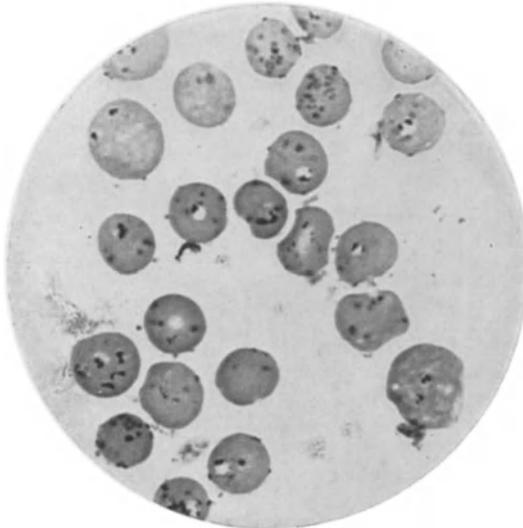


Abb. 11. *Bartonella opossum* und *Nuttallia brasil*. (Beutelratte). Phot. J. PINTO. Vergr. 1200 mal. (Nach REGENDANZ und KIKUTH.)

2. *Bartonella opossum* REGENDANZ und KIKUTH (1928).

REGENDANZ und KIKUTH fanden 1928 in Brasilien nach Milzextirpation beim Opossum (*Didelphys didelphys*) und bei Beuterratten (*Metachirus opossom*) Bartonellen, die etwa $0,1-0,2 \mu$ groß, meist von runder Gestalt, kokken- oder diplokokkenähnlich waren, seltener stäbchen- und hantelförmig. Ihre Lagerung in den

roten Blutkörperchen entspricht am meisten derjenigen, die wir bei den Mäusebartonellen sehen. Neben Blutkörperchen, die nur ein oder zwei solcher Einschlüsse aufwiesen, fanden sich andere, die fast ganz von ihnen ausgefüllt waren. Wir haben diese Einschlüsse damals, weil wir nicht die Möglichkeit hatten experimentelle Untersuchungen

anzustellen, um die bei den Tieren gefundenen Einschlüsse voneinander zu unterscheiden, mit dem gemeinsamen Namen *Bartonella opossum* bezeichnet, im Gegensatz zu den bei der Beutelratte gefundenen, die noch seltener stäbchenförmige, sondern fast nur runde kokkenähnliche bzw. diplokokkenähnliche Formen aufweisen.

3. *Bartonella glis glis* KIKUTH (1931).

In letzter Zeit hatte ich Gelegenheit, Siebenschläfer (*Glis glis* L.) zu entmilzen. Mir standen 5 Tiere zur Verfügung, die sich verhältnismäßig schwer operieren ließen, da sie, anscheinend noch im Winterschlaf, außerordentlich fett waren.

Während der ersten 3 Wochen nach der Milzentfernung fanden sich keine Veränderungen im roten Blutbild. Die Tiere machten einen gesunden Eindruck, magerten jedoch verhältnismäßig schnell ab, so daß sie im Laufe von 2 Wochen ein Drittel ihres Gewichts nach der Milzexstirpation verloren. Eine zur Kontrolle vorgenommene Laparotomie bei einem der 6 Tiere ergab dagegen nur einen geringgradigen Gewichtsverlust. Erst durchschnittlich nach 3 Wochen treten Einschlüsse in den roten Blutkörperchen auf, die als Bartonellen angesehen werden müssen. Morphologisch hatten diese Bartonellen eine große Ähnlichkeit mit den von NAUCK beschriebenen Gebilden. Neben vorwiegend intracellulären Formen fanden sich auch zahlreiche freie Formen im Plasma. Die Parasiten waren 3—4 Tage im Blute nachweisbar, verschwanden bei 2 Tieren krisenhaft, von einem auf den anderen Tag, während die beiden anderen an den Folgen einer auftretenden Anämie, die bei allen Tieren beobachtet wurde, zugrunde gingen. Eines von den beiden Tieren, das den ersten Anfall überwunden hatte, starb an einem 2 Wochen später erfolgten Rezidiv.

Ohne Zweifel haben wir es auch hier mit einer *Bartonella* zu tun, für die ich den Namen *Bartonella glis glis* vorgeschlagen habe.

Bartonellen bei ostasiatischen wilden Nagetieren.

WU LIEN TEH und JETTMAR fanden in Ostasien Bartonellen beim Zwerghamster (*Cricetulus griseus fumatus*), bei der Brandmaus (*Apodemus agrarius*) und bei *Phodopus prae-dilectus*.

Von 30 entmilzten Hamstern waren fast alle mit Bartonellen behaftet. Die ersten Bartonellen erscheinen erst eine Woche nach der Operation. Es kommt bei den infizierten Tieren zu einer Anämie, die nicht zum Tode führt. Rezidive treten häufig auf. Morphologisch haben diese Hamsterbartonellen eine Ähnlichkeit mit den Rattenbartonellen.

Sehr viel feiner ist die *Bartonella* von *Phodopus*. Trotz schwerster Bartonelleninvasion tritt bei dieser Bartonellenart keine Anämie auf, während die Bartonelleninvasion bei den Brandmäusen (*Apodemus agrarius*) fast in der Hälfte der Fälle unter den Symptomen schwerster Anämie zum Tode führt.

4. *Bartonella renarum*, DA CUNHA und MUNIZ (1926).

Zur Bartonellengruppe gehören noch die von DA CUNHA und MUNIZ bei *Leptodachylus ocellatus* gefundenen und mit dem Namen *Bartonella renarum* CUNHA und MUNIZ (1926) bezeichneten Parasiten, die aber von den Autoren nur morphologisch als kurze Stäbchen mit abgerundeten Enden beschrieben worden sind.

5. Sonstige bartonellenartige Gebilde bei anderen Tieren.

Offen bleibt die Frage bei den von ZUELZER gesehenen bartonellenartigen Gebilden bei Feldmäusen (*Arvicola arvalis*). Nach dem Mikrophotogramm zu urteilen, handelt es sich sicherlich um Grahamellen. Die auf der Tafel abgebildeten Einschlüsse und die Beschreibung erinnern wieder sehr an das *Eperythrozoon coccoides*. Vielleicht handelt es sich hier um eine Mischinfektion beider Gattungen, die ja öfters vorzukommen pflegt. Diese Frage läßt sich vorläufig nicht entscheiden.

Dasselbe gilt von den von PESSOA und PRADO 1927 beschriebenen intra- und extraerythrocytär vorkommenden bartonellenähnlichen Parasiten, die im Blut von *Pseudocebus apella* gefunden wurden.

Sehr interessant ist auch der Befund bartonellenartiger Gebilde von YAKIMOFF beim Hecht (*Esox lucius*). Es fanden sich in den Erythrocyten Einschlüsse von bacillenförmiger und runder Gestalt. Die bacillären Formen bildeten manchmal Ketten aus 2—3 Gliedern. YAKIMOFF schlug für diese Gebilde den Namen *Bartonella nicollei* vor.

Ob die erst kürzlich von CARINI bei großen brasilianischen Fröschen gefundenen runden und ovalen Einschlüsse in den Erythrocyten, die sich nach GIEMSA blau färben, verwandte Parasiten darstellen, oder zu einer ganz anderen Gruppe von Mikroorganismen gehören, läßt sich zur Zeit nicht entscheiden. CARINI hat sie mit dem Namen *Bertarellia leptodactyli* belegt. Ähnliche Einschlüsse sind auch schon früher von LAVERAN und BILLET beschrieben worden. Auffallend ist, daß die *Bertarellia* sich nach Milzextirpationen stark vermehren.

Die von FARIA und PINTO bei einem kleinen Nagetier (*Hemiderma brevicauda* Wied) in Brasilien beschriebenen, in den Erythrocyten gelegenen Einschlüsse, die die Autoren *Bartonella rocha limai* nannten, gehören sicherlich zu der noch zu besprechenden Gattung der Grahamellen.

Schließlich ist noch in Erwägung zu ziehen, ob die im Tierreiche so weit verbreiteten *Anaplasmen* in gewissen verwandtschaftlichen Beziehungen zu den Bartonellen stehen. Eine ganze Reihe von Tatsachen würde für eine solche Verwandtschaft sprechen. Morphologisch und färberisch besteht zwischen diesen beiden Parasitengruppen eine große Ähnlichkeit. Bei den Anaplasmen findet man fast immer eine Mischinfektion mit Piroplasmose, was auch bei einer Anzahl von Bartonellosen beobachtet worden ist (*Bartonella canis* KIKUTH, *Bartonella opossum* REGENDANZ und KIKUTH, *Bartonellen bei Eichhörnchen* NAUCK). Ebenso wie bei den Bartonellen treten erst die Anaplasmen und dann als sekundäres Symptom die Anämie in Erscheinung. Der klinische Verlauf weist bei beiden Infektionsarten große Ähnlichkeit auf. Ebenso wie bei Bartonellosen sind bei Anaplasmen Rezidive nach Milzextirpation beobachtet worden (DE KOCK und QUINLAN).

VII. Die Grahamellen [GRAHAM-SMITH (1903)].

Die Grahamellen sind in den Erythrocyten gelegene Parasiten, die morphologisch eine große Ähnlichkeit mit den Bartonellen haben und sicher in verwandtschaftlichen Beziehungen zu ihnen stehen, aber aus besonderen Gründen als eine besondere Art bezeichnet werden müssen.

Die ersten Befunde stammen von GRAHAM-SMITH, der 1903 diese Gebilde als in den Erythrocyten gelegene Einschlüsse beschrieb, die er im Blut von 12 unter 102 in der Nähe von Cambridge gefangenen Maulwürfen fand. Ein Jahr später konnten diese Gebilde von THOMSON in England und 1911 von BRUMPT nachgewiesen werden. BRUMPT erkannte sie damals schon als Parasiten und vertrat seinen Standpunkt auch in späteren Jahren gegenüber der gegenteiligen Auffassung von LAVERAN und MARULLAZ. Er nannte sie ihrem Entdecker zu Ehren *Grahamella talpae*. 1910 hatte schon TARTAKOWSKY für diese Einschlüsse, die er auch bei Fledermäusen gesehen hatte, den Gattungsnamen *Grahamia* vorgeschlagen. Dieser Name hat daher vor dem von BRUMPT vorgeschlagenen die Priorität. SASSUCHIN tritt ebenfalls für den Gattungsnamen *Grahamia* ein.

Bis in die neueste Zeit ist bei verschiedenen Nagetieren und anderen Tierarten eine Reihe derartiger Parasitenbefunde erhoben worden. Ich habe die in der Literatur verstreut niedergelegten Grahamellenbefunde gesammelt und in folgender Übersicht zusammengestellt.

Jahr	Autor	Ort	Wirt	Name der Grahamellen
1905	GRAHAM-SMITH	Cambridge	Talpa europaea (Maulwurf)	Grahamella talpae
1906	THOMSON	England	Talpa europaea (Maulwurf)	Grahamella talpae
1911	BRUMPT	Paris	Talpa europaea (Maulwurf)	Grahamella talpae
1910	TARTAKOWSKY	Kaukasus	Vespertilis noctula (Fledermaus)	Grahamia Dschun- kowskii
1910	CARINI	Brasilien	Leptodactylus occeleatus	—
1906	BALFOUR	Sudan	Jaculus jaculus (Wüstenspringmaus)	Grahamella balfuri
1911	FRANÇA	Portugal	Microtus incertus (Feldmaus)	Grahamella microti
1911	FRANÇA	Portugal	Myoxus nitela = Eliamys quercinus (Gartenbilch)	Grahamella francai
1911	BALFOUR	Sudan	Ratte	Grahamella criceti
1911	BRUMPT	Algier	Jaculus orientalis (Springmaus)	—
1912	WRUBLEWSKY	Rußland	Talpa europaea	Grahamella talpae
1913	HENRY	England	Microtus agrestis (Erdmaus)	Grahamella microti
1913	HENRY	England	Neomys fodiens	Grahamella microti
1913	JOYEUX	franz. Guinea	Golunda fallax (Mausratte)	Grahamella joyeuxi
1913	JOYEUX	franz. Guinea	Mus rattus (Hausratte)	Grahamella acodoni
1913	TARTAKOWSKY	Transkaukasien Steppen von Astrachan	Alactoga saliens Alactoga aconitus	Grahamella alactogae Grahamella alactogae
1913	LÉGER	Senegal	Mus maurus (Ratte)	Grahamella muris
1913	VISENTINI	Italien	italienischer Maulwurf	Grahamella talpae
1913	v. PROWAZEK	Kamerun	gelbe Maus ?	Grahamella musculi
1914	COLES	England	Talpa europaea	Grahamella talpae
1914	COLES	England	Arvicola arvalis (Feldmaus)	Grahamella musculi
1914	COLES	England	Microtus arvestis am- phibius (Feldmaus)	Grahamella musculi
1914	DUDTSCHENKO	Ural	Cricetus phoca (Hamster)	Grahamella dud- tschenkoi
1914	DUDTSCHENKO	Ural	Microtus raddei	—
1914	LAVERAN und MARULLAZ	Frankreich	Sorex vulgaris	—
1914	LAVERAN und MARULLAZ	Frankreich	Mus sylvaticus (Waldmaus)	Grahamella musculi
1914	MACFIE	Nigeria und Goldküste	Epimys norwegicus (Wanderratte)	Grahamella muris
1914	MACFIE	Nigeria und Goldküste	Cricetomys gambianus (Hamsterratte)	Grahamella muris
1914	MACFIE	Nigeria und Goldküste	Epimys rattus (Hausratte)	Grahamella muris
1916	MACFIE	Nigeria und Goldküste	Mus decumanus (Hausratte)	Grahamella acodoni
1915	CARINI	Brasilien	Mus decumanus (Hausratte)	Grahamella muris

Jahr	Autor	Ort	Wirt	Name der Grahamellen
1915	RODHAIN	Belgisch Kongo	<i>Cricetomys gambianus</i> (Hamsterratte)	<i>Grahamella muris</i>
1917	LÉGER	Dakar	<i>Crocidura stampflii</i>	—
1916	CONNOLUND COGHILL	Nigeria	braune Ratte?	<i>Grahamella muris</i>
1917	YAKIMOFF	Transkaukasien	<i>Cricetus phoca</i> (Hamster)	<i>Grahamella ninae</i> Kohl
1917	MARZINOWSKY	Rußland	(Ochse)	—
1918	RYBEIRO	Peru	<i>Desmodus rufus</i>	<i>Grahamella brumpti</i>
1920	BENOIT-BAZILLE	Frankreich	<i>Mus musculus</i> (Hausratte)	<i>Grahamella musculi</i>
1921	LAVIER	Frankreich	<i>Microtus arvalis</i> (Feldmaus)	<i>Grahamella microti</i>
1922	LÉGER	Annam	<i>Macacus rhesus</i> (Affe)	<i>Grahamella rhesi</i>
1924	CARINI	Brasilien	<i>Acodon serrensis</i>	<i>Grahamella acodoni</i>
1925	PARZWANIDSE	Transkaukasien	<i>Cricetus domesticus</i>	<i>Grahamella criceti</i> <i>domestici</i>
1926	MARKOW	Rußland	<i>Pipistrellus Nathusie</i> Keg. et Blas (Feldmaus)	<i>Grahamia pipistrelli</i>
1927	PATTON und HINDLE	China	<i>Cricetulus griseus</i> (Hamster)	<i>Grahamella cricetuli</i>
1926	LAVIER	Frankreich	<i>Rhinoliphus ferro-</i> <i>equinus</i>	—
1926	DE FARIA und PINTO	Brasilien	<i>Hemiderma brevi-</i> <i>cauda</i> Wied	<i>Bartonella Rocha</i> Limai
1927	DA CUNHA u. MUNIZ	Brasilien		<i>Bartonella renarum</i>
1927	ZUELZER	Berlin	<i>Arvicola arvalis</i> (Feldmaus)	<i>Grahamella musculi</i>
1927	NAUCK	Peking	<i>Rattus norvegicus</i> <i>decumanus</i>	<i>Grahamella criceti</i>
1929	SHOUSA und ALY	Ägypten		
1929	YAKIMOFF	Rußland	<i>Perca fluriatilis</i>	<i>Grahamella ehrlichi</i>
1930	ADLER	Palästina	<i>Meriones tristrami</i>	<i>Grahamella merionis</i>
1930	WU LIEN TEH und JETTMAR	Ostasien	<i>Alactaga mongolica</i> Radde und <i>Dipus</i> <i>sowerbyi</i> Thomas	Springhasen
1930	WU LEIN TEH und JETTMAR	Ostasien	<i>Apodemus agrarius</i> Pall (Brandmaus)	
1930	WU LIEN TEH und JETTMAR	Ostasien	<i>Cricetulus furun-</i> <i>culosus</i> Pallas (<i>Cric. barabensis</i>)	
1930	WU LIEN TEH und JETTMAR	Ostasien	<i>Cricetulus triton</i> de WINTON	
1930	WU LIEN TEH und JETTMAR	Ostasien	<i>Phodopus pradioectus</i> Mori	
1931	SASSUCHIN	Rußland	<i>Alactaga jaculus</i> und <i>Alactagulus acontion</i> (SPRINGHASEN)	<i>Grahamia alactagae</i> Tartakowsky 1913
1931	SASSUCHIN	Rußland	<i>Cricetus</i>	
1931	SASSUCHIN	Rußland	<i>Gerbillus tamaricinus</i> Pall.	
1931	SASSUCHIN	Rußland	<i>Mus musculus wag-</i> <i>neri</i> und <i>Sylvae-</i> <i>mus</i> sp.	
1932	JETTMAR	Ostasien	<i>Phodopus bedfordiae</i>	
1932	JETTMAR	Ostasien	<i>Microtus raddei</i>	

Fast alle Autoren halten die von ihnen beschriebenen Gebilde für Parasiten. Bei der großen morphologischen Ähnlichkeit der Grahamellen mit den Bartonellen wäre daran zu denken, daß wir es mit einer Gleichheit der Gattungen zu tun haben. Besonders BRUMPT ist dafür eingetreten und hat vorgeschlagen, die Bartonellen als eine neue Spezies der Grahamellen zu bezeichnen. Hätten wir es aber tatsächlich mit ein und derselben Gattung zu tun, so wäre, wie schon erwähnt, aus Prioritätsgründen die von TARTAKOWSKY 1910 vorgeschlagene Bezeichnung *Grahamia* vorzuziehen. TARTAKOWSKY hatte die bereits von DSCHUNKOWSKY und LUHS gesehenen Einschlüsse im Blut von Fledermäusen mit dem Namen *Grahamia* belegt und 2 Speziesnamen vorgeschlagen. *Grahamia*

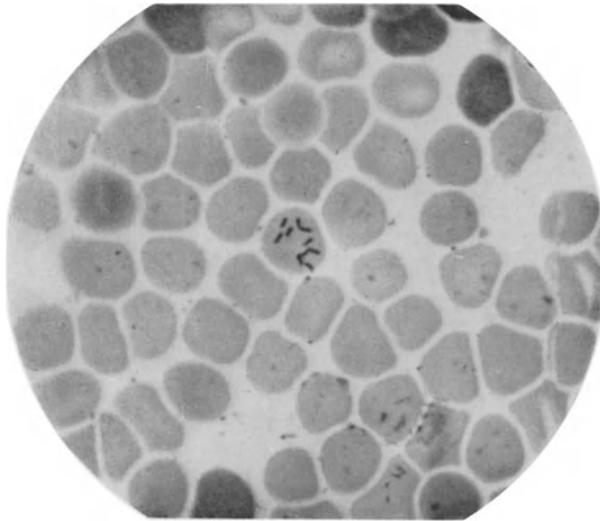


Abb. 12. *Grahamella*. Vergr. etwa 1500 mal. Originalphot. MAYER.

talpae für die Parasiten der Maulwürfe und *Grahamia* DSCHUNKOWSKY für diejenigen der Fledermäuse. Im Gegensatz zu BRUMPT sind nach meiner Ansicht die Bartonellen und Grahamellen als zwei, wenn auch miteinander sehr nahe verwandte Gattungen anzusehen. Bereits MAYER, BORCHARDT und KIKUTH hatten sich gegen eine Vereinigung beider Gattungen ausgesprochen.

Zur Beurteilung dieser Frage gab mir das vergleichende Studium der Grahamellen der Maulwürfe und Feldmäuse reichlich Gelegenheit.

Schon morphologisch betrachtet, bestehen zwischen den Grahamellen und Bartonellen charakteristische Unterschiede. Die große Vielgestaltigkeit der Bartonellen finden wir bei den Grahamellen nicht. Die Grahamellen sind viel plumpere und stäbchenförmige Gebilde, die äußerlich mehr an Bakterien erinnern. Die Größe der einzelnen Formen ist nur ganz geringen Schwankungen unterworfen. Nach JETTMAR beträgt selbst bei einer starken Grahamelleninvasion die Zahl der befallenen Erythrocyten höchstens 1% der Gesamtzahl. Im gefärbten Ausstrichpräparat sind sie viel leichter zu erkennen und nur schwer zu übersehen. Auch bei starker Infektion sind immer nur einzelne Erythrocyten befallen. Nie werden sie einzeln oder zu zweien in einem Blutkörperchen angetroffen, sondern treten immer in mehreren Exemplaren, etwa 8—20 in

einem Erythrocyten auf. Beide Gattungen färben sich gut nach GIEMSA. Während aber die Bartonellen einen leuchtend roten Farbton annehmen, erscheinen die Grahamellen dunkler gefärbt mit einem leichten Ton ins Azurophile. Mit Anilinfarbstoffen, wie Methylenblau und Carbofuchsin färben sich die Bartonellen fast gar nicht, während die Grahamellen recht gut zu erkennen sind.

Bei allen Bartonellenarten haben wir gesehen, wie die an sich harmlosen Blutschmarotzer durch die Milzexstirpation zu gefährlichen Krankheitserregern wurden. *Auf die Grahamellen hat die Milzentfernung überhaupt keinen Einfluß.* Ich habe bei 12 Feldmäusen, die alle Grahamellen hatten, die Milz exstirpiert. Bei keiner einzigen kam es, trotz einer längeren Beobachtungszeit bis zu 6 Wochen nach der Milzexstirpation, zu einer Vermehrung der Grahamellen, obgleich es bei all diesen Fällen bald nach der Milzexstirpation zu einer Vermehrung der Eperythrozoen kam. Auch nach Abklingen der Eperythrozoeninfektion waren die Grahamellen stets noch vorhanden. Ein periodisches Verschwinden und Wiederauftreten konnte ebenfalls nicht beobachtet werden. Allerdings machte ich die Beobachtung, daß bei Feldmäusen, die über ein halbes Jahr in meiner Kontrolle waren, die Grahamellen nach dieser Zeit spontan endgültig aus dem Blut verschwanden. Solche Tiere verhielten sich gegen eine Reinfektion refraktär. JETTMAR beobachtete bei Hamstern, daß die Grahamelleninvasion in der 3. Lebenswoche ihren Höhepunkt erreicht, dann allmählich abflaut und eine Resistenz im Organismus zurückläßt.

COLE einerseits und MACFIE andererseits wiesen darauf hin, daß man bei jungen Tieren öfters Grahamellen findet als bei älteren. Vielleicht findet bei jungen Tieren eine Infektion statt, die bei den älteren Tieren von einer Immunität gefolgt ist. Nach JETTMAR werden die Grahamellen bald nach der Geburt bei jungen Tieren gefunden.

Vorläufig muß den *Grahamellen eine Pathogenität unbedingt abgesprochen werden.*

Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen diesen beiden Gattungen ist das Verhalten der Grahamellen gegenüber einer medikamentösen Beeinflussung. Wir sahen, daß Neosalvarsan und andere organische Arsenverbindungen eine spezifische Heilwirkung auf alle Bartonellen auszuüben vermögen. Bei den Grahamellen fehlt diese Wirkung. Sie verhalten sich in chemotherapeutischer Hinsicht gegenüber Neosalvarsan vollkommen refraktär und sind vom ersten Tage an, selbst nach einer fast toxischen Neosalvarsaninjektion, in konstanter Zahl tagelang nachweisbar.

WU LIEN TEH und JETTMAR ist es mit großer Regelmäßigkeit gelungen, aus dem Herzblut von infizierten Tieren auf Meerschweinchenserum-Blut-Agar (8 g Agar, 1 g Meerschweinchenserum und 1 g defibriertes Meerschweinchenblut) *die Grahamellen in Reinkultur zu züchten.* Bei 6-tägiger Brutschranktemperatur von 32—37° bildeten sich auf dem Nährboden kleinste Kolonien. Morphologisch und färberisch war eine auffallende Ähnlichkeit zwischen den Kulturgrahamellen und den im Organismus vorkommenden vorhanden. Im Ausstrichpräparat waren die Kulturgrahamellen zu kleinen Häufchen von der Größe eines Erythrocyten und darüber von etwa 100 Einzelindividuen angeordnet.

Der morphologische Unterschied, das färberische Verhalten insbesondere gegen Anilinfarbstoffe, die fehlende Pathogenität und die Unmöglichkeit der chemotherapeutischen Beeinflussbarkeit durch Neosalvarsan sind wohl genügende Gründe, um die Grahamellen als eine besondere Gattung von den Bartonellen abzutrennen. Zu

denselben Schlußfolgerungen, im Gegensatz zu BRUMPT, kommen auch die belgischen Forscher BRUYNOGHE und VASSILADIS, LWOFF und PREWOST. *Eine Trennung der Bartonellen von den Grahamellen war schon früher von MAYER und auch von WENYON vorgeschlagen worden.*

VIII. Erythrokonten und andere Einschlüsse.

1. Erythrokonten von V. SCHILLING bei perniziöser Anämie des Menschen (1928).

MARTIN MAYER hatte seinerzeit darauf hingewiesen, daß es von Interesse sei auch bei anderen Anämien, insbesondere bei der perniziösen Anämie des Menschen, nachzuforschen, ob nicht bartonellenähnliche Parasiten auftreten.

1928 veröffentlichte V. SCHILLING seine Beobachtungen über eigentümliche Einschlüsse in den Erythrocyten bei Fällen von perniziöser Anämie. Diese Einschlüsse, die einerseits eine gewisse Ähnlichkeit mit den damals bekannten Bartonellen, der *Bartonella bacilliformis* und der *Bartonella muris*, andererseits mit den Grahamellen hatten, veranlaßten V. SCHILLING die Frage aufzuwerfen, ob diese Einschlüsse nicht die Erreger der „kryptogenetischen Anaemia perniciosa“ darstellen könnten. Er belegte diese von ihm gefundenen Einschlüsse mit dem Namen „Erythrokonten“. Die Erregernatur dieser Gebilde konnte V. SCHILLING zwar nicht beweisen, hielt sie aber doch nach dem klinischen Bilde der Perniciosa und nach ihrem fast konstanten Vorkommen nicht für ausgeschlossen, besonders im Hinblick auf analoge Befunde spezifischer Einflüsse bei anderen Krankheiten, der *Bartonella bacilliformis* beim Oroyafieber des Menschen und der *Bartonella muris* der infektiösen Rattenanämie. Bei der überwiegenden Mehrzahl der von ihm untersuchten Fälle von echter Anaemia perniciosa BIEMER waren Erythrokonten nachzuweisen. Aber auch bei 3 Fällen von lymphatischer Leukämie, einem Fall von akuter Leukämie, einem verdächtigen syphilitischen Fall, einer aleukämischen Myelose und einem auf initiale Perniciosa verdächtigen Fall konnten die gleichen stäbchenförmigen Einschlüsse gefunden werden. In mehreren Fällen von chronischen Krankheiten, deren Beziehung zur perniziösen Anämie weder bewiesen werden konnte, noch auszuschließen war, waren die Befunde unsicher. Bei 74 anderen Krankheitsfällen konnten die Einschlüsse trotz sorgfältigster Untersuchung der Blutaustriebe und des dicken Tropfens nicht nachgewiesen werden.

Am leichtesten fand er die Stäbchen mit der nach GIEMSA gefärbten Methode des dicken Blutropfens. Die Gebilde waren gut als schlanke bis ziemlich plumpe Stäbchen zu erkennen, die zuweilen eine Neigung zur Komma- und Spirillenform erkennen ließen und manchesmal aus „perlschnurartigen Körnchenreihen“ zu bestehen schienen. Die Gebilde konnten auch im Ausstrichpräparat in den roten Blutkörperchen meist einzeln, selten zu mehreren, wiedergefunden werden. Im nach GIEMSA gefärbten „dicken Tropfen“ waren sie eigenartig blaßblau mit deutlicher Neigung zu violett. Im Ausstrichpräparat, ebenfalls nach GIEMSA gefärbt, waren sie nur sehr blaß. Etwas deutlicher traten sie in leicht polychromatischen und hämoglobinarmer, am besten in den leicht basophilen Erythrocyten hervor. Bei besonders gut gelungener Giemsa-Färbung ließen sie deutlich einen zarten Purpurton erkennen.

Im allgemeinen sind sie außerordentlich schwer zu erkennen und scheinen, wie MAYER annimmt, tief im Innern der Blutkörperchen zu liegen. Deshalb können sie von nicht geübten Untersuchern leicht übersehen werden.

LAUDA und FLAUM konnten die Befunde von V. SCHILLING bestätigen. Auch diese Autoren diskutierten die Frage der Verwandtschaft der Erythrokonten mit den Bartonellen und wiesen in diesem Zusammenhang auf das besondere färberische Verhalten der Erythrokonten hin, die stets einen leicht bläulichen Farbton aufwiesen und niemals im nach GIEMSA

gefärbten Ausstrichpräparat mit Sicherheit einen Azurton erkennen ließen. Ferner wiesen sie auf die eigentümliche Lage der Stäbchen zu den Erythrocyten hin. Die Gebilde lagen außerordentlich häufig in einer Kantenstellung, im Radius des Blutkörperchens, und zwar so, daß das eine Ende der Erythrocytenkontur angelagert schien, was auch von V. SCHILLING beschrieben wird. Diese Lage der Einschlüsse kann man, wie auch V. SCHILLING mit Recht hervorhebt, bei den anderen Bartonellen ebenfalls häufig beobachten und stellt auch nach meinen Erfahrungen nichts Außergewöhnliches dar. Im Gegensatz zu V. SCHILLING hatten LAUDA und FLAUM die Gebilde fast ausschließlich in polychromen Erythrocyten gesehen.

LAUDA und FLAUM befaßten sich auch mit der Frage der Erregernatur der Erythrokonten und unternahmen zu diesem Zweck Übertragungsversuche auf entmilzte Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde und *Macacus rhesus*, die alle negativ verliefen. Die Tiere blieben gesund, und es konnten während 6wöchiger Beobachtungszeit keine Erythrokonten nachgewiesen werden. Dagegen fanden sie zahlreiche Erythrokonten in einem schweren Fall von Bleivergiftung und in einem Fall von *Icterus haemolyticus*.

Zusammenfassend kommen LAUDA und FLAUM zu dem Ergebnis, daß die Erythrokonten in keinerlei Beziehung zu den Bartonellen stehen, und nicht nur bei Fällen von perniziöser Anämie gefunden werden. Die Autoren glauben, daß die Erythrokonten wohl kaum als Parasiten aufgefaßt werden können und höchstwahrscheinlich mechanische Vergiftungen des erythrocytären Protoplasmas darstellen.

Die Gründe von LAUDA und FLAUM, mit denen sie die Erregernatur der Erythrokonten ablehnen, können nicht als stichhaltig angesehen werden.

In einer weiteren Arbeit teilt V. SCHILLING mit, daß er seine Beobachtungen auf 116 Fälle von perniziöser Anämie ausgedehnt und fast keinen Fall negativ befunden hat. Zahlreiche mündliche, nicht veröffentlichte Mitteilungen hatten ihm bestätigt, daß eine ganze Reihe von Autoren in der Lage war, in einzelnen Fällen von perniziöser Anämie „Erythrokonten“ nachzuweisen.

Interessant ist die Tatsache, daß eine große Anzahl positiver Fälle im Laufe der Lebertherapie vollkommen negativ wurde. Bei Fällen, bei denen mit der Lebertherapie aufgehört wurde, und die sich mittlerweile verschlechtert hatten, traten die Erythrokonten wieder auf.

In seiner letzten Arbeit erwähnt AXEL HOLST, daß er sehr oft punkt- oder stäbchenähnliche Gebilde in den roten Blutkörperchen bei perniziöser Anämie mikroskopisch gesehen habe, ohne aber darauf einzugehen, ob sie mit den Erythrokonten von SCHILLING identisch sind.

Können die Erythrokonten, die scheinbar eine große Ähnlichkeit mit einzelnen Bartonellenarten haben, in irgendeine Beziehung zu ihnen gesetzt werden? Haben wir es auch hier vielleicht mit einem Parasiten zu tun, der gewisse verwandtschaftliche Beziehungen zu der Bartonellen- oder Grahamellengruppe erkennen läßt? Ich verfüge im ganzen nur über wenige Fälle von echter perniziöser Anämie, habe aber eine ganze Anzahl sekundärer Anämien, hauptsächlich Fälle von chronischer Malaria mituntersucht.

Ich habe bei 4 von 6 Fällen mit echter perniziöser Anämie Erythrokonten nachweisen können. Von den beiden negativen Fällen habe ich keine dicken Tropfenpräparate angelegt. Außerdem befanden sich diese beiden Fälle in Remission. Einen positiven Erythrokontenbefund konnte ich noch bei einem Spruefall erheben, der ein perniziöses Blutbild aufwies. *Schließlich aber konnte ich noch einwandfreie Erythrokonten bei einem Fall von chronischer Malaria, der gleichzeitig eine recht erhebliche Cyanose nach Plasmochinbehandlung aufwies, feststellen.*

Eine ganze Anzahl anderer Malariafälle mit noch viel stärkerer Anämie hatte keine Erythrokonten aufzuweisen. Auch bei einer größeren Anzahl von Patienten mit sekundärer Anämie konnte ich mit einer einzigen Ausnahme keinen positiven Erythrokontenbefund erheben. Bei dieser einen Ausnahme handelte es sich um eine sekundäre Anämie nach einer profusen Magenblutung bei einem Chinesen. In dem hochgradig anämischen Blutaussstrich fanden sich, wie ich mit Herrn Prof. MAYER feststellen konnte, zahlreiche Erythrokonten (Diskussionsbemerkung MAYER, Tropenkongreß, Tübingen 1929).

Wir sehen also tatsächlich, daß fast bei allen perniziösen Anämien Erythrokonten nachgewiesen werden können. Der Erythrokontenbefund beschränkt sich aber nicht nur auf Fälle mit perniziöser Anämie, sondern wird auch bei anderen Krankheiten, wenn auch außerordentlich selten, beschrieben. In meiner Untersuchungsreihe befanden sich 2 Fälle, bei denen mit Sicherheit eine perniziöse Anämie ausgeschlossen werden konnte.

Wenn man die Erythrokonten im nach GIEMSA gefärbten Ausstrichpräparat mit den verschiedenen Bartonellen und Grahamellen vergleicht, so fällt ohne weiteres ein ziemlich deutlicher Unterschied im Farbton auf. Während sich die Bartonellen leuchtend rot färben, die Eperythrozoen blaßrot aussehen und die Grahamellen einen mehr rotvioletten Farbton annehmen, erscheinen die Erythrokonten fast durchweg blau bis blaugrau. Daran ändert auch die Tatsache nichts, daß V. SCHILLING bei besonders gut gelungener Giemsa-Färbung gelegentlich einen azurophilen Farbton bei den Erythrokonten wahrnehmen zu können glaubt. Im allgemeinen verhalten sich die Erythrokonten färberisch also anders, als die uns bekannten Bartonellen. Auf den blaugrauen Farbton der Erythrokonten hat auch MAYER in einer Diskussionsbemerkung auf dem Tübinger Tropenkongreß 1929 aufmerksam gemacht. Trotz alledem muß man V. SCHILLINGs Ansicht, daß sich der Farbton der Erythrokonten von der polychromatischen Substanz der Erythrocyten deutlich abhebt, zustimmen. Besonders hervorzuheben ist noch, daß sich *die Erythrokonten ganz allgemein viel schlechter färben als die Bartonellen* und auch von einem geübten Untersucher leicht übersehen werden.

Was die Lage der Erythrokonten in den Erythrocyten anbelangt, so sind besonders charakteristische Unterschiede gegenüber den Bartonellen nicht zu erkennen. Man findet z. B. eine ganz ähnliche Anordnung bei der Bartonella canis.

Außer der intracellulären Lage und der morphologischen Ähnlichkeit der Erythrokonten einerseits und den Bartonellen und Grahamellen andererseits, bestehen aber weiter keine Analogien. Während bei allen Bartonellen die Schutzrolle der Milz in pathologischer Hinsicht von einzigartiger Bedeutung ist, und der Nachweis der Bartonellen und die Symptome der Erkrankung erst nach der Milzexstirpation zu erkennen sind, kommt es in sehr vielen Fällen von perniziöser Anämie nach operativer Entfernung der Milz zu einer wesentlichen Besserung der Erkrankung.

Trotz alledem ist die Hypothese der parasitären Natur der Erythrokonten nicht ganz von der Hand zu weisen. Auch die Grahamellen werden z. B. durch eine Milzexstirpation nicht aktiviert. Die negativen Übertragungsversuche von LAUDA und FLAUM von perniziösem Blut auf verschiedene Tiere sprechen ebensowenig gegen die belebte Natur des Virus, wie die negativen Kulturergebnisse von V. SCHILLING.

Es ist gar nicht ausgeschlossen, daß die Erythrokonten in den inneren Organen schmarotzen und durch irgendwelche Schädigungen der blutbildenden Organe, insbesondere bei

der perniziösen Anämie mobilisiert werden und in die Blutbahn gelangen, ohne selbst eine ätiologische Bedeutung für die perniziöse Anämie zu haben (MAYER).

Das Vorkommen der Erythrokonten nicht nur bei Fällen mit Anämie, sondern auch bei anderen Krankheiten würde mehr für irgendwelche Degenerationserscheinungen sprechen. Aber auch diese Hypothese läßt sich zur Zeit noch nicht beweisen. Nach MAYER ist es schwer vorstellbar, wie diese scharf umschriebenen Gebilde als Degenerationserscheinungen entstehen können.

2. Einschlüsse bei *Anaemia pseudoleucaemia infantum* (SCHÜFFNER).

Dieser interessante Befund berechtigt zu weiteren Forschungen auf diesem Gebiet, die uns noch zu manchen neuen Erkenntnissen führen können. Es sei deshalb noch zum Schluß auf den höchst bemerkenswerten Befund von SCHÜFFNER bei einem Fall von *Anaemia pseudoleucaemia infantum* (Typus JAKSCH-HAYEM) hingewiesen. Es handelt sich bei diesem Fall um Gebilde, die im Plasma und innerhalb der Erythrocyten in großer Zahl angetroffen wurden und die eine auffallende Ähnlichkeit mit den Eperythrozoen besaßen. Nur waren die Gebilde polymorpher, und die Ringformen ließen größere Schwankungen im Durchmesser erkennen. Auch bei diesem Fall, der äußerst schwer verlief und zum Exitus kam, hat die *Hypothese von SCHÜFFNER durchaus ihre Berechtigung, daß vielleicht ein im Organismus latent vorhandener Parasit der Bartonella-Eperythrozoengruppe durch Avitaminose aktiviert werden konnte.*

Literatur.

- ADLER: The results of splenectomy in white mice as indicated by their reaction to *Bartonella muris*. Trans. roy. Soc. trop. Med. (Lond.) **24**, 75 (1930).
 — The behaviour of *Bartonella muris* in non splenectomised mice, and a study of the immune process in mice and rats. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **34**, 386, 440 (1930).
 — Kann eine Vermehrung der reticuloendothelialen Zellen die Milz ersetzen? Ref. Zbl. Bakter. **98**, 376 (1930).
 ALCOCK: "Bartonella muris ratti" and the infectious anemia of rats. Trop. Dis. Bull. **26**, 519 (1929).
 ALDANA: Bacteriologia de la enfermedad de CARRION. Cron. méd. Lima **46**, 235 (1929).
 ARCE: Lecciones sobre la verruga peruana «enfermedad de CARRION». An. Fac. Med. Lima **130**, 21 (1913).
 — Algunas consideraciones sobre la nueva teoria dualista de la enfermedad de Carrion. Cron. méd. Lima **33**, 377 (1916).
 — Algunas consideraciones acerca de la etiologia e la verruga peruana o enfermedad de Carrion. Gac. med. Peruana **1**, 2 (1922).
 ASZODI: Das Blutbild der splenektomierten weißen Ratte. Biochem. Z. **162**, 152 (1925).
 BALFOUR: Changes in the erythrocytes of the Jerboa. Second Report of the Wellcome Res. Labor. **1906**, 3.
 — Curious appearance of Gerbill's blood. Forth report of the Wellcome Res. Labor. **1911**, 120.
 — A note on the new genus *Grahamella* (Brumpt). Bull. Soc. Path. exot. Paris **4**, 660 (1911).
 BARTON: Descripción de elementos endoglobulares halados en los enfermos de fiebre verucosa. Cron. méd. Lima **1909**, No 481, 7.
 BASSEWITZ, v.: Das Angiofibroma cutis circumscriptum contagiosum, eine neue exotische Dermatose. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **10**, 201 (1906).
 BATTISTINI: Contribución al estudio de la verruga peruana. Cultivo de la *Bartonella bacilliformis*. An. Fac. Med. Lima **10**, 243 (1927/28).
 — Le verrue péruvienne (Sa transmission par le phlébotome). Rev. Sud. Amer. Méd. **2**, 719 (1931).

- BATTISTINI et WEISS: Contribucion al estudio de la Bartonella muris. Fac. Med. Labor. Invest. Lima 1926.
- BAYON: "Bartonella muris", its pathogenic action in the progressive anemia following rat splenectomy and its resemblance to "Bartonella bacilliformis" of CARRION disease. J. trop. med. Hyg. **31**, 29 (1928).
- BENOIT-BAZILLE: Note sur une Grahamella; Grahamella musculi n. sp. trouvées dans le sang de Mus musculus. Bull. Soc. Path. exot. Paris **13**, 408 (1920).
- BERGEL u. FLAUM: Untersuchungen über die Funktion der fetalen Milz bei entmilzten trächtigen Ratten. Z. exoer. Med. **79**, 281 (1931).
- BIFFI: Sobre las hemaglutininas de la sangre humana y hematologia de la enfermedad de CARRION. Bol. Acad. nac. Med. Lima **3**, No 2 (1903).
- Verruga peruviana und schweres Fieber CARRION. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **12**, 1 (1908).
- BLUMENTHAL u. AULER: Mit Milzbrei von Tumorratten erzeugte Tumoren. Z. Krebsforsch. **24**, 285 (1926).
- BONNIN et JONCHÈRES: L'anémie de Bartonella des rats splénectomisés. C. r. Soc. Biol. Paris **10**, 681 (1929).
- BRUMPT: Note sur le parasite des hématies de la Taupe: Grahamella talpae. Bull. Soc. Path. exot. **4**, 514 (1911).
- Identité des genres Grahamella BRUMPT 1911 et Bartonella STRONG, TYZZER, BRUES, SELLARDS et GASTIABURU 1915. C. r. Acad. Sci. Paris **187**, 1079 (1928).
- BRUYMOGHE et JADIN: Les Bartonella des rougeurs. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1601 (1931).
- et VASSILIADIS: L'Eperthrozoaire coccoïde. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 763 (1929).
- — Transmission des Eperthrozoaires de la souris. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 150 (1929).
- — Contribution à l'étude des eperthrozoaires coccoïdes. Ann. de Parasitol. **6**, 353 (1929).
- — Différences entre Bartonella muris ratti et Grahamella. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 939 (1929).
- — Contribution à l'étude des Bartonella. Bull. Acad. Méd. Belg. Sitzg 29 Mai **1929**, 229.
- — Les Grahamella. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, **15**, 123 (1930).
- — Les eperthrozoaires. C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 1287 (1931).
- CANNON u. McCLELLAND: The transmission of Bartonella infection in albino rats. J. inf. Dis. **44**, 56 (1929).
- — Rôle of ectoparasites in Bartonella infection of albino rats. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 157 (1929).
- — The reticuloendothelialsystem in the infectious anemia of albino rats. Arch. of Path. **7**, 787 (1929).
- TALIAFERRO and DRAGSTEDT: Anemia following splenectomy in white rats. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 359 (1928).
- CARINI: Sur quelques parasites semblables à des bacilles rencontrés d. la Hématie du Leptodactylus ocelatus. Ann. Inst. Pasteur **26**, 152 (1910).
- Corps du GRAHAM-SMITH dans les hématies de «Mus decumanus». Bull. Soc. Path. exot. Paris **8**, 103 (1915).
- Sur une Grahamella; C. acodoni n. sp., trouvées dans le sang de Acodoni serrensis. Ann. de Parasitol. **2**, 253 (1924).
- Présence de corpusculus de nature parasitaire probable (Bartonella leptodactyli) dans les hématies du Leptodactylus pentadactylus. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 1313 (1930).
- Augmentation après splenectomie du nombre des corpuscules endoglobulaires chez Leptodactylus pentadactylus. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 1314 (1930).
- CARRION: La verruga peruana y DANIEL A. CARRION. Lima 1886. Zit. nach ROCHA LIMA, Menses Handbuch.
- COLES: Blood parasites in mammals, birds and fishes in England. Parasitology **7**, 49 (1914).
- CONNAL u. COGHILL: Nigeria Annual Report of Medicine. Res. Inst. **1915**. Zit. BAYON J. trop. Med. **1928**, 29.
- CUNHA, DA: Verruga peruviana. Prensa méd. Argent. **1929**, 166.
- et MUNIZ: Sur la «Bartonella renarum» CUNHA et MUNIZ. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1091 (1926).
- — Recherches sur la verruga peruana expérimentale. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1368 (1927).

- CUNNA, DA et MUNIZ: Pesquisas sobre verruga peruana experimental. *Boll. Biol.* **9**, 125 (1927).
- — Cultures de Bartonella et inoculations positive au singe. Developement des formes nodulaires. *Soc. brés. biol.* 1927.
- — Considerações a respects da verruga peruana. *Sci. Med.* **6**, 293 (1928).
- — Pesquisas sobre a Verruga peruana. *Mem. Inst. Cruz (port.)* **21**, 161 (1928).
- DANOFF: Der Einfluß der Milz auf den respiratorischen Stoffwechsel. *Biochem. Z.* **93**, 44 (1919).
- DEICHER: Experimentelle Untersuchungen über Leberdiät. *Klin. Wschr.* **1932**, 1187.
- DINGER: Een nieuw microorganisme bij muizen. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1928**, Nr 48, 5904.
- Näheres über das Eperythrozoon coccoides. *Zbl. Bakter. Orig.* **113**, 503 (1929).
- Infektionen nach Milzentnahme. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **2**, 3749 (1929).
- Het bartonella-vraagstuk. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1929**, Nr 16.
- DOMAGK: Über das Auftreten von Endothelien im Blut nach Splenektomie. *Virchows Arch.* **249**, 83 (1924).
- DCHUNKOWSKY: Les maladies à protozaires des animaux domestiques en Transcaucasie. 9. Kongr. internat. vet. Med. Haag 1909.
- DUDTSCHENKO: Eigentümliche Einlagerungen in den Erythrocyten einer Nagetierart im transbaikalischen Gebiet und deren morphologische Beziehung zu den pestähnlichen Organismen. *Zbl. Bakter. Orig.* **74**, 241 (1914).
- EDERLE u. KRIECH: Über die Wirkung des injizierbaren Leberextraktes nach GÄNSSLEN im Tierversuch. *Klin. Wschr.* **1931**, 25.
- EICHHOLTZ: Über die pharmakologische Prüfung von chemischen Verbindungen. *Med. Klin.* **1929**, 1079.
- ELIOT and FORD: Further observations on the virus of rat anemia with special reference to its transmission by the rat louse, *Polyplax spinulosa*. *Amer. J. Hyg.* **10**, 35 (1929).
- — Eperythrozoon coccoides in mice. *Amer. J. Hyg.* **12**, 677 (1930).
- — The fate of the virus of Bartonella anemia of rats in the animal body. *Amer. J. Hyg.* **15**, 287 (1932).
- ESCOMEL: La maladie de CARRION ou Verruga du Pérou. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **22**, 348 (1929).
- FANTHAM: Bartonella muris in the blood of white rat etc. *Quart. J. microsc. Sci.* **50** (1906).
- FARIA, DE et O. CRUZ, Filho: Sur les localisations viscérales de «Bartonella muris». *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 489 (1927).
- PINTO: Sur une nouvelle «Bartonella» (Bartonella Rocha Limai) parasite de «Hemiderma brevicauda» *Wied. C. r. Soc. Biol. Paris.* **95**, 1500 (1926).
- FISCHER u. VERZÁR: Über die Wirkung von Aminosäuren, anämischem Serum und Leberextrakt auf die rote Blutkörperchenzahl, verglichen mit der Wirkung von Bilirubin. *Z. exper. Med.* **80**, 385 (1932).
- FLAUM u. LAUDA: Zur Frage der inneren Sekretion der Milz. *Z. exper. Med.* **77**, 410 (1931).
- FORD and ELIOT: The transfer of rat anemia to normal animals. *J. exper. Med.* **48**, 475 (1928).
- — Rat anemia and Bartonella m. r. *Trans. Assoc. amer. Physicians* **1928**, H. 3, 95.
- — Immunity and the mechanism of splenic control in Bartonella anemia of rats *J. amer. Hyg.* **12**, 669 (1930).
- — The problem of immunity and of the spleen in pernicious anemia of rats. *Trans. Assoc. amer. Physicians* **45**, 356 (1930).
- FRANÇA: Sur les hématozoaires des taupes. *Arch. Inst. Bacter. Camera Pestona* **3**, 27 (1911).
- FRIEDBERG: Experimentelle Untersuchungen über die Bartonelleninfektion der weißen Ratten. *Endokrinol.* **3**, 84—91 (1929).
- FRIEDEMANN u. DEICHER: Experimentelle Untersuchungen über Leberdiät. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, 1816.
- GAENSSLEN: Erfolge und Indikationen des injizierbaren Leberextraktes. *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, 1906.
- GALLIARD et ROBLES: Inoculation de la Verruga au singe cynomolgus (*Cynomolgus faxicularia*) avec des cultures de Bartonella bacilliformis. *Ann. de Parasitol.* **6**, 1 (1928).

- GALLI-VALERIO: Contribution à l'étude de l'action pathogène de l'Eperythrozoon coccoides SCHILLING. Z. Immun.forsch. **70**, 521 (1931).
- GASTIABURU: Cron. méd. Lima **1903**. Zit. nach MONGE.
- GONDER u. RODENWALDT: Experimentelle Untersuchungen über Affenmalaria. Zbl. Bakter. Orig. **54**, 39 (1910).
- GRAHAM-SMITH: A new form of parasite found in red blood corpuscles of moles. J. Hyg. **5**, 453 (1905).
- HAAM, LAUDA u. SORGE: Beiträge zur perniziösen Anämie der Ratten. Klin. Wschr. **1927**, 2240.
- HAENDEL u. HAAGEN: Untersuchungen über Bartonella muris ratti. Arb. Staatsinst. exper. Ther. Georg-Speyer-Haus **21**, 93 (1928).
- HENRY: A consideration of the infective granule in the life history of protist organism. J. of Path. **18**, 250 (1913).
- HERCELLES: Histologia pathologica del noduloma verrucosa. Inaug.-Diss. LIMA. Zit. nach ROCHA LIMA.
- El germen de la verruga peruana. An. Fac. Med. LIMA **9**, 231 (1926).
- Acerca de la «Fiebre Grave de CARRION». An. Fac. Med. LIMA **1926**, 994.
- Conférence sur la verruga péruvienne. Bull. Soc. Path. exot. Paris **20**, 559 (1927).
- HIRSCHFELD u. TINOZZI: Vergleichende Untersuchungen über die Folgen der Splenektomie bei gesunden und Tumorratten. Z. Krebsforsch. **26**, 304 (1928).
- HOFFENREICH: Über die Resistenz der roten Blutkörperchen bei der Bartonellenanämie der Ratten. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **36**, 71 (1932).
- Zur Störung des Zuckerhaushaltes bei der Bartonellenanämie der Ratten. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **36**, 141 (1932).
- HOLST: Über das Vorkommen eines filtrablen Mikroorganismus im Blut bei perniziöser Anämie. Z. Hyg. **112**, 646 (1931).
- JADASSOHN u. SEIFFERT: Über einen Fall von Verruga peruviana. Übertragung auf Affen. Z. Hyg. **66**, 245.
- JAFFÉ u. WILLIS: Bartonelleninfection in local rats. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 242 (1928).
- JANTZEN: Multiple Verruga-like nodules on the skin-case report. Nineth. Ann. Rep. Med. Dept. United Fruit Comp. Boston, März **1930**, 115.
- JARCZYK: Diskussionsbemerkung. Extrait I. Congr. internat. microsc. Paris **2**, 332 (1930).
- JANCHÈRE: Les bartonelloses. Imprim. Acad. Fac. Bordeaux 1929.
- JETTMAR: Studien über Blutparasiten ostasiatischer wilder Nagetiere. Z. Parasitenkde **4**, 254 (1932).
- JOYEUX: Notes sur quelques protozoaires sanguicaux et intestinaux observés en Guinée française. Bull. Soc. Path. exot. Paris **6**, 614 (1913).
- JUDENIK: Sull'infezione da Bartonelle nei ratte bianchi. Giorn. Batter. **6**, 1 (1931).
- KIKUTH: Studien zur Bedeutung der Milz als Abwehrorgan bei Infektionskrankheiten. Klin. Wschr. **1927**, 406.
- Piroplasmose bei Affen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **31**, 39 (1927).
- Über den Einfluß von JENSEN-Sarkom auf die infektiöse Rattenanämie und ihre Erreger. Zbl. Bakter. Orig. **109**, 51 (1928).
- Die Bartonellen, eine neue Gruppe von Anämieerregern. Münch. med. Wschr. **1928**, 1595.
- Über einen neuen Anämieerreger Bartonella canis nov. spec. Klin. Wschr. **1928**, 1729.
- Bartonella canis (ein neuer Anämieerreger). Zbl. Bakter. Orig. **113**, 1 (1928).
- Über Bartonella canis. Extract I. Congr. internat. mikrosoc. Paris (1930), **2**, 313.
- Experimentelle Untersuchungen über Oroyafieber und Verruga peruviana. Z. Immun.forsch. **73**, 1 (1931).
- Mischinfektionen von Eperythrozoen und Bartonellen bei Springmäusen. Bartonella glis glis nov. sp. beim Siebenschläfer. Zbl. Bakter. Orig. **123**, 356 (1931).
- KIRSCHNER u. TIMMERMAN: Untersuchungen über Bartonellainfektion der Ratten in Niederl. Indien. Zbl. Bakter. Orig. **115**, 437 (1930).
- KLEIN u. LOPATZKI: Studien über die infektiöse Theorie der perniziösen Anämie. Zbl. Bakter. Orig. **119**, 217 (1931).
- u. SOLITERMANN: Beiträge über den Erreger der experimentellen perniziösen Anämie. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **34**, 274 (1930).
- — Zur Frage der experimentellen Bartonellenanämie. Klin. Wschr. **1929**, 1669.

- KNOWLES and DAS GUPTA: Clinical studies in malaria by cultural and enumerative methods. *Indian med. Gaz.* **67**, 432 (1932).
- KNUTH u. DU TOIT: Anaplasmosen. *MENSES Handbuch der Tropenkrankheiten*, Bd. 6, S. 431. 1921.
- KOCK, DE: The relation of spleen to immunity in bovine piroplasmiasis. 15. Ann. rep. Dir. vet. Educat. a. Res. U. S. Africa **1929**, 9.
- A short note on chronic anaplasmosis and gonderiosis in small ruminants after splenectomy. 16. Ann. rep. Dir. vet. Educat. a. Res. S. Africa **1930**, 3.
- and QUINLAN: Anaplasmosis of sheeps in South Africa. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **17**, 651 (1924).
- — Splenectomy of domesticated animals and its sequelae etc. 11. a. 12. Ann. rep. Dir. vet. Educat. a. Res. S. Africa **1927**, 369.
- — The appearance of *Gonderia ovis* in the blood of splenectomized sheep. 11. a. 12. Ann. rep. Dir. vet. Educat. a. Res. S. Africa **1927**, 355.
- KOLPAKOW: *Bartonella muris ratti* bei Parabionten. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **34**, 612 (1930).
- KRITSCHESKI: Das reticuloendotheliale System und Chemotherapie. *Zbl. Bakter. Orig.* **104**, Beih., 214 (1927).
- KUCZYNSKI: Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese des Gelbfiebers. *Klin. Wschr.* **1929**, 9.
- LAUDA: Über schwere anämische Zustände bei splenektomierten Ratten usw. *Klin. Wschr.* **1925**, 1587.
- Über die bei Ratten nach Entmilzung auftretenden schweren anämischen Zustände. „Perniciöse Anämie der Ratten“. *Virchows Arch.* **258** (1925).
- Weitere Beiträge zur infektiösen Anämie der Ratten. *Zbl. Bakter.* **98**, 522 (1926).
- Die Bartonellen-Infektion. *Wien. med. Wschr.* **1927**, 772.
- Über Einschlüsse der Erythrocyten bei experimenteller Anämie der Ratten usw. *Klin. Wschr.* **1928**, 1371.
- *Bartonella*. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen* 1930, 8, 1073.
- u. FLAUM: Zur Frage der Erythrocyteneinschlüsse (Erothrokonten) SCHILLING beim Morbus BIERMER. *Wien. klin. Wschr.* **1928**, 1737.
- — Studien über die Beziehungen der Milz zur Resistenz der Ratten gegen die infektiöse Anämie. *Z. exper. Med.* **73**, 293 (1930).
- u. MARKUS: *Bartonella muris ratti*. *Zbl. Bakter. Orig.* **104**, 194 (1927).
- — Über *Bartonella* und deren Bedeutung für die Pathologie. *Wien. mikrobiol. Ges. Zbl. Bakter. Orig.* **90**, 425 (1928).
- — Zur Frage der Rattenbartonellen. *Zbl. Bakter. Orig.* **91**, 466 (1928).
- LAVÉLAN et MARULLAZ: Sur la nature des corps de GRAHAM-SMITH. *Bull. Soc. Path. exot.* **7**, 240 (1914).
- LAVIER: Hémogregarines, *Grahamella*, Spirochète et Trypanosome des campagnols indigènes *Microtus arvalis* Pallas. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **14**, 572 (1921).
- LÉGER: Parasites des hématies genre *Grahamella* (BRUMPT) des *Mus maurus* (GRAY). *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **6**, 247 (1913).
- Spirochète de la musaraique. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **10**, 281 (1917).
- Corps de GRAHAM-SMITH dans les hématies d'un primate (*Macacus rhesus*). *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **15**, 679 (1922).
- LEPEHNE: Über den heutigen Stand der Physiologie und Pathologie der Milzfunktion. *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, 1606.
- LWOFF: *Grahamella* et *Bartonella*. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **23**, 473 (1930).
- et PREVOST: Bartonellose aigue transmissible de la souris non splénectomisés. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 8, 140 (1929).
- et VAUCEL: Les bartonelloses aiguës et les infections mixtes à *Bartonella* et à *Eperythrozoon*. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, 973 (1930).
- — Bartonelloses et infections mixtes. *Ann. Inst. Pasteur.* **46**, 258 (1931).
- MCCARRISON and MULA SINGH: A note on *Bartonella muris* anemia. *Indian. Med. Rec.* **18**, 945 (1931).
- MACFIE: Notes on some blood parasites collected in Nigeria. *Amer. J. trop. Med.* **8**, 450 (1914).
- Babesiosis and trypanosomiasis at Acra, Gold-Coast. *Amer. J. trop. Med.* **9**, 462 (1915).

- MACFIE: Acra laboratory report for the year 1915. Zit. nach BAYON.
 --- Gold Coast. Report in the Acra laboratory for the year 1916. Zit. nach BAYON.
- MACKAY and POLLAND: Compensatory hypertrophy of the spleen. *J. exper. Med.* **53**, 317 (1931).
- MACKEHENIE: L'érythroïose dans l'anémie grave de la maladie du CARRION (verruge péruvienne). *Rev. S. Amer. Méd. et Chir.* **1**, 563 (1930).
 — et WEISS: Contribución al estudio de la verruga peruana. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **29**, Beih., 210 (1925).
- MARIN: Consequence tardive della splenectomia sperimentale. *Minerva med.* **7**, 19 (1927).
 — e PASSINI: Sulla anemia infettiose (postsplenectomia) dei ratti bianchi. *Minerva med.* **1927**, 19, 24.
- MARKOW: Grahameia TARTAKOWSKY — Grahameia BRUMPT. *Russk. Ž. trop. Med.* **5**, 45 (1926).
- MARMORTSTON-GOTTESMAN and PERLA: Studies on Bartonella muris anemia of albino rats. *J. exper. Med.* **52**, 121 (1930).
 — — Studies in Bartonella muris anemia and the protective action of splenic transplants. Extrait I. Congr. internat. microsc. Paris **2**, 317 (1930).
 — — Immunological studies in relation to suprarenal gland VII. Effect of bilateral suprarenalectomy on aquired resistance in rats. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 648 (1931).
 --- — The effect of bilateral suprarenalectomy in adult rats on the natural and acquired resistance to Bartonella muris anemia. *J. exper. Med.* **55**, 109 (1932).
- MARZINOWSKY: About Grahameia. *Med. Rev. Moskau* **137**, 84. Zit. nach BAYON.
- MAYER, M.: Über Einschlüsse der Erythrocyten der Verruga peruviana. *Zbl. Bakter. Orig.* **56**, 309 (1910).
 — Über einige bakterienähnliche Parasiten der Erythrocyten bei Menschen und Tieren. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **25**, 150 (1921).
 --- Vortr. Naturforsch.verslg Düsseldorf, 17. Sept. **1926**.
 --- Versuche zur Übertragungsweise der infektiösen Rattenanämie (Gewinnung bartonellenfreier Stämme). *Med. Welt* **1928**, 1378.
 --- Die Übertragungsweise der infektiösen Rattenanämie. *Klin. Wschr.* **1928**, 2390.
 --- Über Bartonellen und Blutinfektion splenektomierter Tiere. Extrait I. Congr. inter. microsc. Paris **2**, 303 (1930).
 --- Über Anämieerreger von Menschen und Tieren, die sog. Bartonellen. *Karlsbad. ärztl. Vortr.* **12**, 309 (1931).
- MAYER und KIKUTH: Zur Ätiologie und Einheit der Verruga peruviana und des Oroya-fiebers. *Abt. Auslandskd. Hamb. Univ.* **26**; Reihe D **2**, Festschr. NOCHT; 319 (1927).
- MAYER, BORCHARDT und KIKUTH: Über Einschlüsse der Erythrocyten bei experimenteller Anämie der Ratten (eine neue Parasitengruppe?). *Klin. Wschr.* **1926**, 559.
 --- — — Erwiderung auf LAUDA. *Klin. Wschr.* **1926**, 1371.
 --- — — Chemotherapeutische Studien bei der „infektiösen Anämie der Ratten“. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, 9.
 --- — — Die durch Milzextirpation auslösbare infektiöse Rattenanämie (Ätiologie, Pathologie und Chemotherapie). *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **31**, Beih. 4 (1927).
- MAYER, ROCHA LIMA u. WERNER: Untersuchungen über Verruga peruviana. *Münch. med. Wschr.* **1913**.
- MESNIL: Eperythrozoon coccoides. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **22**, 531 (1929).
- METELKIN: Beitrag zum Studium des Erregers der infektiösen Anämie der Ratten. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **32**, 355 (1928).
- MEYER, H.: Beiträge zur Bartonellenanämie der weißen Ratte. *Zbl. Bakter. Orig.* **110**, 152 (1929).
- MONGE: Verruga peruana o Enfermaded de CARRION. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **29**, Beih. 1, 244 (1925).
 — et WEISS: Sobre hematologia de la verruga a peruana. *Ann. Fac. Méd. Lima* **10**, 97 (1927).
 --- — A propos de l'hématologie de la maladie de CARRION ou verrue péruvienne. *Rev. S. Amer. Méd. et Chir.* **1**, 570 (1930).
- MULLER and TYLER: The effect of the X-Ray and the nodules of Verruga peruana. *J. exper. Med.* **51**, 23 (1930).

- NAUCK: Über Befunde im Blut splenektomierter Nager. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **31**, 322 (1927).
- NEUMANN: Darf die sog. perniziöse Anämie der Ratten (Bartonellenanämie) mit dem Morbus BIERMER als wesensverwandt betrachtet werden? Klin. Wschr. **1929**, 1017.
- Bartonellenanämie und Leberfütterung. Klin. Wschr. **1930**, 1814.
- NOÉ y PÁEZ: Rev. Inst. bacter. Chile **1**, 20. Zit. nach RYU Yoshiwara.
- NOGUCHI: Viability of *Bartonella bacilliformis* in cultures and in the preserved blood and in excised nodules of *Macacus rhesus*. J. of exper. Med. **44**, 533 (1926).
- The behaviour of *Bartonella bacilliformis* in *Macacus rhesus*. J. of exper. Med. **44**, 697 (1926).
- The effect of inoculation of anthropoid apes with *Bartonella bacilliformis*. J. of exper. Med. **44**, 715 (1926).
- The experimental transmission of *Bartonella bacilliformis* by ticks. (Dermacentor Andersoni.) J. of exper. Med. **44**, 729 (1926).
- The etiology of Verruga peruana. J. of exper. Med. **45**, 175 (1927).
- Pathological changes observed in animals experimentally infected with *Bartonella bacilliformis*. J. of exper. Med. **45**, 437 (1927).
- The response of the skin of *Macacus rhesus* and anthropoid apes to inoculation with *Bartonella bacilliformis*. J. of exper. Med. **45**, 455 (1927).
- Experiments on cross-immunity between Oroya-Fever and Verruga peruana. J. of exper. Med. **45**, 781 (1927).
- *Bact. peruvianum*, n. sp., a secondary invader of the lesions of Verruga peruana. J. of exper. Med. **47**, 165 (1928).
- Comparative studies of different strains of *Bartonella bacilliformis*, with special reference to the relationship between the clinical types of CARRION'S disease and the virulence of the infecting organism. J. of exper. Med. **47**, 219 (1928).
- Comparison of *Bartonella bacilliformis* and *Bartonella muris*. Cultivation of *B. muris* n. sp. J. of exper. Med. **47**, 235 (1928).
- Influence of Malarial infection (*Plasmodium inui*?), splenectomy, or both upon experimental CARRION'S disease in monkeys. J. of exper. Med. **47**, 821 (1928).
- Chemotherapy in experimental *Bartonella bacilliformis* infection. J. of exper. Med. **48**, 619 (1928).
- and BATTISTINI: Cultivation of *Bartonella bacilliformis*. J. of exper. Med. **43**, 6 (1926).
- MULLER, TILDEN and TYLER: Effect of immune serum on the course of *Bartonella bacilliformis* infection in *Macacus rhesus*. J. of exper. Med. **50**, 355 (1929).
- — — Verruga in the dog and donkey. J. of exper. Med. **50**, 455 (1929).
- SHANNON, TILDEN and TYLER: The insect vectors of CARRION'S disease. J. of exper. Med. **49**, 993 (1929).
- ODRIOZOLA: Enfermedad de CARRION. Crón. méd. Lima **31**, 157 (1914).
- Unidad de la Enfermedad de CARRION. Crón. méd. Lima **31**, 157 (1914).
- PARROT, DANATIEN et LESTOQUARD: Bartonellose et prémunition. Bull. Soc. Path. exot. Paris **23**, 173 (1930).
- PARZWANIDSE: Das Material zum Hämoparasitismus der Tiere bei uns. Tiflis 1925. Zit. nach LAUDA.
- PATTON and HINDLE: Notes on three new parasites of the striped hamster (*Cricetus griseus*) *Grahamella cricetuli* n. sp. Proc. roy. Soc. **100**, 288.
- PÉREARD: Infection du chien par *Bartonella canis*. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 1111 (1929).
- PERLA and MARMORSTON-GOTTESMAN: Studies on *Bartonella muris* anemia of albino rats. J. of exper. Med. **52**, 131 (1930).
- PESSOA e PRADO: Sobre una nova *Bartonella* parasita do Macaco. *Pseudocelus apella* (L.). Rev. Biol. e Hyg. **1**, 2, 116 (1927).
- PLAUT: Untersuchungen über die Rolle der Milz für die Aufrechterhaltung der isolierten Gehirnspirochätose bei Recurrensratten. Klin. Wschr. **1925**, 1587.
- v. PROWAZEK: Zur Parasitologie von Westafrika. Zbl. Bakter. Orig. **70**, 34 (1913).
- RADVÁNYI: Leberdiät bei Rattenanämie. Gyógyászat (ung.) **1929**, 367.
- REGENDANZ: Über die Bedeutung der Milz bei der Spirochäteninfektion. Zbl. Bakter. Orig. **109**, 321 (1928).
- Pathogenicity of *Trypanosoma lewisi* and blood sugar in infections with *Tryp. lewisi* and *Bartonella muris*. Ann. trop. Med. **13**, 523 (1923).

- REGENDANZ und KIKUTH: Über die Bedeutung der Milz für die Bildung des vermehrungshindernden Reaktionsproduktes (Taliaferro) und dessen Wirkung auf den Infektionsverlauf der Rattentrypanosomiasis (*Trypanosoma Lewisi*). Zbl. Bakter. Orig. **103**, 271 (1927).
- — Sur la Bartonella muris ratti (MAYER). C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 1578 (1928).
- — Über Aktivierung labiler Infektionen durch Entmilzung. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **32**, 587 (1928).
- u. REICHENOW: Beitrag zur Kenntnis von Bartonella canis. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **36**, 305 (1932).
- REITANI: Etude sur la Bartonellose des rats. Boll. sez. It. Doc. Internat. Microb. **1929 II**.
- La Bartonellosi nei ratti smilzati ad Alessandria. Arch. ital. Sci. med. colon. **7** (1929).
- Bartonella e Bartonellosi. Ann. Med. nav. e colon. **1**, H. 1/2 (1930).
- Contributo allo studio della Bartonellosi dei ratti. Boll. Ist. sieroter. milan. **9**, 325 (1930).
- Contribution à l'étude de la Bartonellose des rats en Italie. Extrait Congr. internat. microsc. Paris **2**, 320 (1930).
- REITER: Experimentelle Untersuchungen über Leberdiät. Dtsch. med. Wschr. **1931**, 1660.
- RIBEYRO: Una nueva Grahamella; Grahamella brumpti n. sp. Ann. Fac. Med. Lima **1** (1918).
- Sur la Verruga péruana. Unicité ou dualité. Bull. Soc. Path. exot. Paris **20**, 790 (1927).
- MACHEHENIE et ARCE: Inoculabilidad de la verruga peruana a los animales. 5. compr. Med. lat. Lima 1913. Zit. nach ROCHA LIMA.
- DA ROCHA LIMA: Zur Histologie der Verruga peruviana. Verh. dtsch. path. Ges. 26. Tagg **1913**, 405.
- Verruga peruviana und teleangiektatische Granulome. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **29**, 525 (1925).
- Verruga peruviana. MENSES Handbuch der Tropenkrankheiten, 3. Aufl., Bd. 3. 1926.
- Verruga peruviana. Oroyafieber. Handbuch der pathologischen Mikroorganismen von KOLLE-WASSERMANN, Bd. 8, S. 1049. 1930.
- Verruga peruviana oder CARRIONSche Krankheit. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 12, S. 215. 1932.
- RODHAIN: Quelques hématozoaires de petits mammifères del'Uele Congo Belge. Bull. Soc. Path. exot. Paris **8**, 728 (1915).
- ROTH: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Milzfunktion bei der Bartonella-Infektion der Ratte. Z. Immun.forsch. **74**, 483 (1932).
- RYBINSKI: Wjestn. Microbiol. 1929. Zit. nach RYU YOSHIWHARA.
- RYU YOSHIWHARA: Zur Chemotherapie der Bartonellenanämie (mit besonderer Berücksichtigung der neueren Antimonpräparate). Z. Immun.forsch. **72**, 425 (1931).
- SASSUCHIN: Grahamia und Hepatozoon-Blutparasiten der Nager im Südosten R.S.F.S.R. Arch. Protistenkde **74**, 523 (1931).
- SCHILLING, CL. und K. F. MEYER: Piroplasmosen. Handbuch der pathologischen Mikroorganismen, Bd. 8, S. 31. 1930.
- u. NEUMANN: Über Anämie bei Bartonelleninfektion der Ratten. Klin. Wschr. **1929**, 691.
- SCHILLING, V.: „Erythrokonten“-Stäbchen in Erythrocyten bei Anaemia perniciosa und einigen nahestehenden Krankheitsbildern. Klin. Wschr. **1928**, 785.
- Eperythrozoen coccoides, eine neue durch Splenektomie aktivierbare Dauerinfektion der weißen Maus. Klin. Wschr. **1928**, 1853.
- Weitere Beiträge zur Bartonella muris ratti, ihre Übertragung auf weiße Mäuse und eine eigene Bartonella musculi n. sp. bei splenektomierten weißen Mäusen. Klin. Wschr. **1929**, 55.
- Weitere Mitteilungen über die Erythrokonten. Klin. Wschr. **1929**, 2417.
- Demonstration von Erythrokonten; morphologischer Vergleich mit Bartonellen und Verwandten und einige weitere Mitteilungen über ihre Färbbarkeit und ihr Vorkommen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **33**, Beih. 4, 239 (1929).
- Neuere Leistungen und Methode des „Dicken Tropfens“. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **36**, 230 (1932).
- u. SAN MARTIN: Über die Bartonellenanämie der Ratten. Klin. Wschr. **1928**, 1167.
- SCHIN: Über die Bartonella muris. 7. Chos. med. Assoc. **20**, 1216 (1930).

- SCHÜFFNER: Eigenaardige vondst in bloed bij een patientje met anaemia pseudoleucaemica infantum. (Type van JAKSCH-HAYEM.) *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **33**, 3778 (1929).
- SCHUMACKER and EDWARDS: Liver extract therapy in splenektomized anemic rats. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 27, 202 (1920).
- SCHWARZ: Die parasitären Erkrankungen der Erythrocyten nach Entmilzung (Bartonelleninfektion). *Fol. haemat. (Lpz.)* **39**, H. 2/3, 135 (1929).
- Zur Frage der natürlichen Resistenz und erworbenen Immunität im Fragekreis der Bartonella-anaemia der Ratte. *Virchows Arch.* **276**, 756 (1930).
- SCHWETZ: Note préliminaire sur les Grahameella et les Bartonella des rats splénectomisés de Stanleyville. *Ext. 1. Congr. internat. microsc. Paris* **2**, 322 (1930).
- A propos des Grahameella et des Bartonella des rats splénectomisés de Stanleyville. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **23**, 914i(1930).
- et CABU: Note préliminaire sur les Grahameella-Bartonella des rats splénectomisés de Stanleyville. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **23**, 464 (1930).
- et COLLART: Notes on protozoa found in the blood of rats and mice in the district of Lake Albert. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond.* **23**, 529 (1930).
- SHANNON: Entomological investigation in connections with CARRION's disease. *Amer. J. Hyg.* **10**, 78 (1929).
- SHOUSHA u. ALY: Bacilliform bodies (Grahameella, Bartonella) in Erythrocytes of the Egyptien gerbile. *J. egypt. med. Assoc.* **11**, 280 (1929).
- SINGER: Milzhormon und Antipernizioseprinzip. *Klin. Wschr.* **1931**, 1947.
- SINTON: Bloodsugar in infection with *Tryp. lewisi*. *Amer. trop. Med. J.* **23**, 307 (1929).
- SOEWANDI: Bartonella muris en de infectieuze rattenanaemia van LAUDA. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **1929**, 12.
- SORGE: Anaemia da Bartonella nei ratti smilzati. *Boll. Soc. Biol. sperm.* **7** (1927).
- Sulle anemia da «Bartonella» dei ratti smilzati. *Biochimica e Ter. sper.* **5** (1928).
- Bartonellosi dei ratti. *Arch. Farmacol. sper.* **48** (1929).
- Le infezioni de «Bartonella» dell'uomo e degli animali. *Rev. Biol. méd.* **10** (1929).
- SORINA: Anämie der Ratten nach Entmilzung. *Virchows Arch.* **270**, 698 (1928).
- STREULI: Das Verhalten von schilddrüsen- und milzlosen Tieren bei O₂-Mangel. *Biochem. Z.* **87**, 359 (1918).
- STRONG and TYZZER: Pathology of Oroya Fever. Third Report, *Med. Assoc.* **64**, 65 (1915).
- — Experiments relating to the Virus of Verruga Peruviana. Fourth Rep. *J. amer. med. Assoc.* **64**, 1124 (1915).
- — Pathology of Verruga Peruviana. *Amer. J. trop. Dis.* **1915**, 615.
- — BRUES, SELLARDS and CASTIABURU: Verruga Peruviana, Oroya Fever and Uta. *J. amer. med. Assoc.* **61**, 1713 (1913).
- — — — Report of first expedition to South America 1913. *Harvard School Tropical Medicine* 1915. Cambridge: Harvard University Press.
- — — — Differential Diagnosis of Verruga Peruviana. *J. trop. Med.* **18**, 122 (1915).
- — and SELLARDS: Oroya Fever. Second Report. *J. amer. med. Assoc.* **64**, 806 (1915).
- TALIAFERRO: Trypanocidal and reproduction-inhibiting antibodies to *Trypanosoma lewisi* in rats and rabbits. *Amer. J. Hyg.* **16**, 32 (1932).
- Experimental studies on the malaria of monkeys. *Amer. J. Hyg.* **16**, 429 (1932).
- CANNON u. GOODLOE: The resistance of rats to infection with *trypanosoma lewisi* as affected by splenectomy. *Amer. J. Hyg.* **14**, 1 (1931).
- TARTAKOWSKY: Piroplasmose bei Fledermäusen (*Vespertilio noctula*) und ihre Vermittler. *Trav. 9. Congr. vét. int. 5. sect. 4*, 242. Haag 1910.
- THOMSON: Blood parasites of the mole including a new form of intracorpuscular parasites. *J. Hyg.* **6**, 574 (1906).
- TOWNSEND: The transmission of Verruga by Phlebotomus. *J. amer. med. Assoc.* **61**, 1717 (1913).
- Progress in the study of verruga transmission by bloodsuckers. *Bull. entomol. Res. Lond.* **1913**, 125.
- Two years investigation in Peru of Verruga and its insekt transmission. *Amer. J. trop. Dis.* **3**, 16 (1915).
- Recent questioning of the transmission of the Verruga by Phlebotomus. *Bull. entomol. Res.* **6**, 409.

- UHELENHUTH: Experimentelle Grundlagen, Entwicklung und praktische Ergebnisse der modernen Arsen- und Antimontherapie. *Klin. Wschr.* **1931**, 1153, 1201.
- KUHN u. H. SCHMIDT: Über ein neues trypanozides Antimonkomplexsalz. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 38.
- u. SEIFFERT: Entwicklung und praktische Ergebnisse der modernen Antimontherapie bei Infektionskrankheiten. *Zbl. Bakter. Orig.* **122**, 51 (1931).
- — Ergebnisse der experimentellen Antimontherapie. *Klin. Wschr.* **1931**.
- VARGA, v.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Leber-, Milz- und Magenextrakte an Ratten nach Milzexstirpation. *Z. klin. Med.* **116**, 128 (1931).
- Über die Wirkungen von röntgenbestrahlten Leber-, Milz- und Magenextrakten auf entmilzte Ratten. *Z. klin. Med.* **117**, 342 (1931).
- VASILIU: Apparition de Bartonella muris ratti dans le sang des rats blancs splénectomisés. *C. r. Soc. Biol. Paris* **102**, 173 (1929).
- VASSILIADIS: La fonction antiparasitaire de la rate décélée par la splénectomie. *Arch. internat. Méd. exper.* **6**, 890 (1930).
- VAUCEL: Différenciation immunologique de deux races de Bartonella muris. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **12**, 771 (1929).
- VECHI, DE: Über die „Verruga peruviana“. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **13**, Beih. 4, 143 (1909).
- VEDDER: Over den invloed van lever en milt op de (pernicieuse) anaemie der ratten veroorzacht door de Bartonella muris ratti. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1928**, 36.
- VISENTINI: Parasite des hématies genre Grahamella (BRUMPT) de Mus maurus (GRAY). *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **6**, 247 (1913).
- Gli emoparasiti della Talpa in Italia. *Arch. Protistenkde* **32**, 257 (1914).
- WENYON: Grahamella Brumpt, 1911. *Protozoology* **2**, 1039, 1056. London: Ballière.
- WERNER: Über Verruga peruviana. *Dermat. Wschr.* **58**, Erg.-H., 144 (1914).
- WILLS and MEHTA: Production of pernicious anemia (Bartonella anemia in rats by deficient feeding). *Brit. med. J.* **1930**, 1167.
- WRUBLEWSKY: Die Blutparasiten des Maulwurfes. *Zbl. Bakter. Orig.* **12**, 140 (1912).
- WU LIEN TEH u. JETTMAR: Bartonellosen und Grahamellosen unter ostasiatischen wilden Nagetieren. *Extrait Congr. internat. microsc. Paris* **2**, 230 (1930).
- YAKIMOFF: Grahamelles chez les rangeurs de Caucase. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **10**, 98 (1917).
- Sur une Bartonella du brochet «Bartonella nicollei» n. sp. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **18**, 350 (1928).
- Grahamella bei dem Barsche (Perca fluviatilis). *Arch. Protistenkde* **66**, 395 (1929).
- Bartonella beim Hecht. *Arch. Protistenkde* **67**, 509 (1929).
- et RASTÉGAIEFF: Sur la bartonellose des chiens en Russie (U. R. S. S.). *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **24**, 471 (1931).
- ZIEMANN: Malaria und Schwarzwasserfieber. *MENSES Handbuch der Tropenkrankheiten.* Leipzig 1924.
- ZUELZER: Über eine bartonellenartige Infektion der Feldmäuse. *Zbl. Bakter. Orig.* **102**, 449 (1927).

VIII. The "in vitro" cultivation of filterable viruses.

By

G. HARDY EAGLES-London¹.

Contents.

	Page
Introduction	620
The Cultivation of Vaccinia Virus	622
a) Cultivation of Vaccinia in a cell-free Medium	623
b) Cultivation of Vaccine Virus for Vaccination against Small-pox	624
c) Elementary bodies in Culture of Vaccinia	625
Fowl Pox	626
Foot and Mouth Disease	626
The Common Cold	628
Typhus Fever	629
Yellow Fever	630
Virus III of Rabbits	631
Herpes	632
Poliomyelitis	632
Infectious Myxomatosis of Rabbits	633
Virus of Salivary Gland Disease	634
Other Viruses for which Cultivation has been claimed	634
1. Vesicular Stomatitis of Horses	634
2. Epidemic Encephalitis Lethargica	634
3. Rabies	634
4. Fowl Plague	635
5. Mumps	635
6. Measles	635
General Considerations	636
References	638

Introduction.

Many attempts have been made to cultivate the viruses affecting plants and animals under artificial conditions. While up to the present there is no record of undoubted successful cultivation of the plant viruses "in vitro", the literature abounds with records claiming success with those affecting animals. A critical survey of the earlier work reveals confusing evidence in favour of various bacterial agents as the cause of certain virus diseases. It is unnecessary to deal with these since none have withstood the criticism which modern methods of virus research and increased knowledge of the nature and properties of the filterable viruses have brought to bear on them.

¹ Member of the Bacteriological Staff, The Lister Institute, London.

The application of tissue-culture methods to virus culture marks a definite advance not only in that the first undoubted successful cultivation with vaccinia virus resulted therefrom, but also has been followed by reports of success with other viruses. Much of the confusing theories regarding the nature of the viruses has been directly attributable to their failure to propagate themselves in artificial culture. With the attainment of successful culture, on the one hand, and the evidence derived from microscopical and serological methods on the other, there can now be little reasonable doubt that the viruses are living agents capable of infinite reproduction.

It is not surprising that successful "in vitro" cultivation was first realised with vaccinia virus. Strains may be obtained, free from bacterial contamination, with ease. Small amounts of virus may be detected with practical certainty by inoculation of common laboratory animals; and research along lines other than cultivation have been persistent over a long period. The methods of culture applied to other viruses are strikingly similar to those of vaccinia, with slight alterations to suit individual cases. The ability of vaccinia virus to reproduce itself in culture is no longer seriously questioned in view of the ample confirmation it has received, but further work is required to establish the claims of other viruses beyond possible doubt.

For purposes of cultivation the arbitrary division of viruses according to their filterability is undesirable in the present state of our knowledge. It is equally important to cultivate those viruses which persistently refuse to pass even low-grade bacterial filters to any appreciable extent and those whose claims to filterability are well established. The case of the so-called "viruses" of pleuropneumonia and agalactia require special consideration. The causative agents pass readily through filters but are cultivated with ease on liquid and solid media of a simple and lifeless constitution totally unsuited to viruses generally. Much controversy as to the precise nature of the organism in either "virus" exists. The cell elements in both bear a close resemblance. Recently, Ledingham (1932) has succeeded in securing impression preparations of colonial growth at different stages, which, stained with GIEMSA, reveal an extraordinary polymorphism. While no definite conclusion is as yet possible with regard to the precise systematic position of the organisms these preparations suggest affinities with the fungi or myxobacteria. The initial stages of growth would appear to be characterised by development of mycelial filaments from minute spores and on this point the illustrated communications of ORSKOV (1927) and WROBLEWSKI (1931) should be consulted. It is premature to discuss the possible relationship between such filterable bacterial forms and the elementary bodies found in certain viruses and which are thought to represent the true virus form. But whatever may be the ultimate relation of pleuropneumonia and agalactia to viruses, for purposes of cultivation they do not come within the scope of this review.

The field of virus culture in the light of modern research is so little advanced that it is possible, as yet, only to enumerate the successes reported with some indication of the methods employed. The broad question of growth essentials in media whose constitution is, by their nature, essentially complex, must remain open until further work, possibly along simpler lines than hitherto employed, is forthcoming.

The Cultivation of Vaccinia Virus.

Of the numerous early attempts to cultivate the virus without tissue culture the work of FORNET (1913, 1, 2; 1921) may be quoted. Using a beef-serum-bouillon medium with an etherised virus as seed he claims to have obtained positive results. No one has yet, however, confirmed his results although many have attempted to do so.

In 1913 STEINHARDT, ISRAELI and LAMBERT, and in 1914 STEINHARDT and LAMBERT, using a sterile dialysate of glycerinated calf lymph as seed, reported success using rabbit and guinea-pig cornea in tissue culture. They succeeded in carrying the virus through the 3rd. generation in subculture. They pointed out that living tissue was essential and that tissues from different organs varied in their affinity for the virus. Thus kidney tissue was found to be unsuitable — a point of interest in view of recent work. PLOTZ, in 1922, announced that he had succeeded in carrying the virus through 14 generations in tubes of broth containing fresh rabbit kidney. While it is probable that the cells remained alive in the kidney for some days it is unlikely that the virus multiplied under the anaerobic conditions of his culture since recent work has shown that in the case of vaccinia free access to oxygen is essential.

PARKER (1923—24) and PARKER and NYE (1925) were successful in propagating the virus through a number of generations and obtained an increase of 51,000 times. Small pieces of vaccine-infected testicle were implanted in rabbit plasma and active proliferation of tissue cells occurred regularly. It is important to observe that these workers employed the intradermal method of testing for the presence of virus in their cultures since it offers our most reliable means of measuring the amount of virus present. CARREL and RIVERS (1927) used 7—10 day chick embryo in TYRODE's solution and hen's plasma in CARREL's type "D" culture flasks. Every 2—3 days the tissue-plasma clot was bathed in extract of 7—10 day minced chick-embryo in TYRODE's solution. After periods of incubation varying from 8 days to 1 month the clot, free of tissue extract, was ground with sand, centrifugalised for 5 minutes and the supernatant fluid tested in appropriate dilutions on rabbits. A definite increase in virus content in the cultures resulted. Living cells were present as evidenced by tissue proliferation. The simplicity of the technique and the successful multiplication led them to believe that the method could readily be adapted to the industrial production of vaccinia virus. A simplified technique has been recently evolved by Rivers and successful inoculation of human volunteers has been realised. HAAGEN (1928) also used tissue culture in obtaining multiplication of the virus. Rabbit testicle and spleen were incorporated on coverslips in rabbit plasma and incubated for 3 days after which they were immersed in the virus-containing fluid. The testicular implants were then placed in fresh plasma-spleen mixture and re-incubated. 37 subcultures were made and a thousandfold increase obtained. EAGLES and McCLEAN (1929) repeated the experiments of CARREL and RIVERS, using both a neuro-testicular and a pure dermal strain of virus. Multiplication of virus was irregular in that only occasional flasks in an experiment showed increase although conditions were apparently similar in all. There was some evidence that embryo brain tissue was more suitable than whole embryo in that greater multiplication of virus resulted from its use.

They pointed out that active growth of tissue is not essential to virus growth and that active tissue proliferation is no indication that increase in virus will occur.

The experiments of MAITLAND and MAITLAND (1928) and MAITLAND and LAING (1930), in which fresh minced adult kidney either from hen or rabbit in a fluid menstruum of TYRODE's solution and fresh serum was used, marked a definite advance in simplifying the culture of vaccinia. About 0.33 c.c. freshly minced tissue to which the virus inoculum had been added was diluted with 3 c.c. fresh rabbit serum and sufficient TYRODE's solution to make the volume up to 10 c.c. The mixture was distributed in 2 c.c. amounts into CARREL flasks and incubated at 37° to 38° C. for periods of 2—7 days, when they were tested intradermally on rabbits. Not only did definite multiplication occur but with considerable regularity. Although they did not definitely state that the cells of the kidney were not viable they were assumed to be so. RIVERS, HAAGEN and MUCKENFUSS (1929), however, pointed out that the kidney cells remained alive for 5—6 days, as evidenced by the fact that bits of tissue removed from the medium at the end of that time were capable of cell proliferation in a medium of plasma and embryo extract. EAGLES and McCLEAN (1930), studying the comparative value of the CARREL and RIVERS' technique and the MAITLAND kidney medium, concluded that while excellent virus growth could be obtained by either method, irregularity occurred equally in both. The MAITLAND kidney medium had the undoubted advantage of simplicity.

a) Cultivation of Vaccinia in a cell-free Medium.

EAGLES and McCLEAN (1930) showed, in a short series of subcultures, that the supernatant fluid, after centrifugalising minced rabbit kidney and TYRODE's solution, was capable of promoting the growth of virus. This fluid contained only a trace of cell debris as shown by stained smear and hanging-drop preparations. In a later communication (1931) the possibility of cultivating vaccinia in a cell-free medium was more thoroughly investigated. The base of the cell-free medium was, as previously, the supernatant fluid from centrifugalised minced fresh kidney and TYRODE's solution. This so called "kidney extract" was apparently free of cells. The addition of fresh serum to the medium, while it appeared to be favourable to virus increase, was not necessary. When serum was omitted the virus was carried through 13 subcultures and an increase of 10^{43} was obtained. A short series of 4 subcultures indicated that even after passage through a CHAMBERLAND L₂ candle the kidney extract favoured the growth of virus. In the filtered medium the presence of occasional cells or cell fragments, which might favour multiplication of the virus, was definitely excluded. RIVERS (1931) and MAITLAND, LAING and LYTH (1932) were unable to obtain growth of virus in cell-free medium.

The ability of vaccinia to reproduce itself in the absence of cells is of such fundamental importance for a clearer understanding of the nature and requirements of viruses generally that a new series of experiments were undertaken by EAGLES and KORDI (1932). In these, particular attention was paid to obtaining, without filtration, an extract from fresh kidney cells rich in cell

substance, while avoiding the presence of cells in the medium. The minced kidney was ground thoroughly in a mortar until a creamy consistency was obtained, treated with 9% saline and centrifugalised for 2 periods of 1 hour. The supernatant fluid, after each period of centrifugalisation, was removed with particular care not to disturb either the supernatant fatty substance or the underlying cells. Approximately equal parts of fresh rabbit serum and TYRODE'S solution were added to the kidney extract in quantities sufficient to provide a 1 in 50 dilution of the virus seeding. Whole cells could not be demonstrated in the medium either by hanging-drop or smear preparations; nor could cell fragments be detected with certainty.

In a series of ten subcultures multiplication of 10^{20} times the original virus was obtained with a dilution of 10^{17} . A parallel series of 8 subcultures with the same kidney extract frozen and thawed once, gave a multiplication of 5×10^{16} , the original virus having been diluted 5×10^{13} times. They were convinced, since the medium was cell-free, that the substance essential to virus cultivation was present in living cells and when released from cells and used in the fresh state was still capable of promoting growth of virus. When freshly prepared the medium was only faintly cloudy, but after 48 hours either in the incubator or at cold-room or ordinary room temperature, a heavy deposit settled out. This could readily be dispersed by thorough mixing. In how far the presence of this deposit influences the growth of virus is debatable, but it is reasonable to suppose it may contain valuable cell substances. That an ideal method of releasing essential substance from cells has not been achieved is evidenced by the great irregularity in individual cultures which they obtained and by the difficulties encountered in securing a culture at will. There appears, however, no doubt that substantial increases in virus were realised in a medium containing no demonstrable cells. The freshness of the cell substance was important in that lengthy periods at room temperature or in the cold room rendered it unsuitable for virus culture.

b) Cultivation of Vaccine Virus for Vaccination against Small-pox.

Culture virus for vaccination practice is desirable for several reasons. It is bacteriologically sterile, the method of preparation is simple and is less expensive than ordinary commercial lymph, since animals are required only for the final potency tests. Three main difficulties have been encountered, however, by some workers. The irregularity in increase in virus under culture conditions, the failure to produce large quantities of potent culture virus at will and the tendency of the virus to deteriorate rapidly under ordinary conditions. LI and RIVERS (1930), using a neurovaccine virus as seed, showed that regular multiplication could be obtained under the conditions of their experiments with minced chick embryos suspended in TYRODE'S solution. They realised that a neurovaccine is probably undesirable in human vaccination. RIVERS (1931), therefore, obtained a pure dermal strain of virus and, using the same methods, has succeeded in producing a culture virus which produces in monkeys, rabbits and humans typical vaccinia reactions which render them refractory to infection with ordinary vaccine virus. The composition of the medium is simple. Minced 9—12 day sterile chick embryo, washed thoroughly with sterile TYRODE'S

solution before mincing, was added in the proportion of 0.1—0.2 gm. tissue to 5 c.c. TYRODE's solution and placed in 50 c.c. or 25 c.c. amounts in special "collar" flasks or in ERLLENMEYER flasks. Sterile virus was added and incubated for 5 days after which subcultures were made. There existed, apparently, an optimum ratio between the amount of tissue and fluid for the maximum production of virus. The culture virus tended to produce a slightly greater reaction than ordinary lymph but he is of the opinion that ripening of the virus will overcome this difficulty. Culture virus obtained by his method remains potent in 50% glycerol at + 2.5° C. for at least a month.

c) Elementary bodies in Culture of Vaccinia.

So long ago as 1906 PASCHEN described elementary bodies in material from vaccinia lesions and thought they might prove to be the aetiological agents. In recent years improvements in technical methods of virus research have shown that these bodies are in all probability the virus itself. BECHHOLD and SCHLESINGER (1931) calculated by physical calculations based on high speed centrifugalisation of virus suspensions that the diameter of the virus particle was $0.21 \mu - 0.23 \mu$, which closely agrees with the many recorded measurements of the stained PASCHEN body, viz. $0.2 \mu - 0.25 \mu$. LEDINGHAM (1931, 1932) has shown that pure suspensions of elementary bodies in vaccinia and fowl pox may be obtained and that such suspensions are specifically agglutinated by the serum of vaccinated animals. EAGLES and LEDINGHAM (1932) have reported that by high speed centrifugalisation "BERKEFELD" filtrates of vaccinia virus can be almost entirely depleted of their virus content and that the bulk of the virus resides in the deposit therefrom consisting in the main of PASCHEN bodies. These deposits, moreover, after repeated washings in saline, retain their potency while the saline menstruum in which the bodies are suspended has been rendered entirely free of virus. CRAIGIE (1932), using a flocculation test, concluded that SEITZ-filterable flocculable substance which he obtained from extracts of lapine was a specific product of the elementary bodies of vaccinia and with the elementary body fraction obtained evidence that these bodies are the virus.

NAUCK and PASCHEN (1932) have shown that the elementary bodies increase in numbers in cultures of vaccinia virus grown in the presence of testicular tissue and that this increase is co-incidental with virus increase as shown by animal tests. Their findings have been confirmed by HAAGEN, GILDEMEISTER and CRODEL (1932).

Elementary bodies have been found by EAGLES and LEDINGHAM (1932) in a culture of vaccinia grown in a cell-free medium by EAGLES and MCCLEAN (1931) and later by EAGLES and KORDI (1932) in a similar cell-free medium.

The demonstration of elementary bodies in cultures of vaccinia is of great importance. While it is desirable to cultivate elementary bodies washed free from the containing fluid and, if possible, to observe the progress of their production, the evidence already obtained by PASCHEN and others greatly strengthens our knowledge of the nature of vaccinia virus obtained by means other than cultivation.

Fowl Pox.

It is generally accepted that the filterable organisms described by BORDET and FALLY (1910), and believed by them to be the cause of fowl diphtheria, was a secondary invader possibly of filter-passing dimensions. Since, with the exception of certain French observers, no one has been able to cultivate this organism from the lesions of fowl pox, it may safely be assumed to have no relation to the virus. It is possible that many attempts have been made to cultivate the virus by means other than tissue culture but these, with the exception of FINDLAY (1928), have not been published. He was unable to obtain multiplication, or even survival of the virus, in a variety of media including broth, fowl serum broth, HARTLEY broth with and without fowl serum, and chicken-blood agar. He turned, therefore, to the tissue culture methods of CARREL and RIVERS which had been successful with vaccinia. BERKEFELD filtrates of comb lesions were mixed with the minced skin and brain of embryo chicks. After 48 hours' contact in the cold room equal amounts of embryo and virus suspensions were distributed in small flasks with chicken plasma. After incubation at 37° C. for 4 days the cultures were tested for virus content by inoculation of chickens. The virus was carried through four generations with a definite increase at each subculture.

GLOVER (1929, 1930), working with a pigeon strain, investigated the possibilities of various types of media, including WATSON's digest broth to which was added horse or pigeon serum; fragments of guinea-pig liver, kidney or chicken embryo; LOCKE's or TYRODE's solution with similar addition of tissue; and LOCKE's or TYRODE's solution with horse or pigeon serum and guinea-pig kidney or chicken embryo, made solid with 1/2% agar. Definite survival or multiplication were not realised with these media. Tissue culture, as described by CARREL and RIVERS and PARKER and NYE for vaccinia was accordingly investigated. Either method was found satisfactory. He found that a period of fixation of virus and tissue, unlike vaccinia, was essential before incubation. The origin of the plasma was unimportant. Only embryo chick tissue was investigated by tissue-culture methods but brain and skin were most suitable to increase in virus, intestine less favourable and heart and liver almost useless. In a series of 5 subcultures the original culture was diluted 2×10^{11} times. It is, therefore, apparent that in order to create a lesion with this dilution a considerable multiplication of the virus must have occurred.

Foot and Mouth Disease.

A study of the literature previous to 1931 shows that many unsuccessful attempts to cultivate this virus have been made. GINS and KRAUSE (1924) thoroughly reviewed the earlier literature and no useful purpose can be served by repetition. From 1924, when the claims of FROSCH and DAHMEN received considerable attention and also the earlier attempts along similar lines of TITZE (1922 and 1924), PFEILER (1922) and GUTH (1924), unceasing efforts have been made to cultivate this virus.

BEDSON and MAITLAND (1925) attempted to repeat the work of FROSCH and DAHMEN (1924, 1 and 2) in every detail but without success. They obtained

quite readily objects which resembled the colonies described by FROSCHE and DAHMEN but were unable to convince themselves that the difference between similar colonies in control material and culture which these workers claimed to differentiate was possible of detection. In no instance were BEDSON and MAITLAND able to reproduce the disease in guinea-pigs even though primary cultures and animal passage were used. They believed that the micro-colonies were artefacts similar to those described by LAIDLAW (1925). The German Commission (GINS, 1924 and 1925) appointed to investigate the claims of FROSCHE and DAHMEN, came to the same conclusions. A variety of other lifeless media investigated by BEDSON and MAITLAND gave uniformly negative results. Further unsuccessful attempts to cultivate the virus were made by BEDSON and MAITLAND (1927) and by OLITSKY and BOEZ (1927). BURBURY (1928) was unsuccessful in obtaining growth of virus in culture material containing cysteine, introduced with the object of regulating the oxidation-reduction potential.

M. C. MAITLAND and H. B. MAITLAND (1931) turned to tissue culture as a means of cultivating foot and mouth virus. The virus rapidly became non-infective in tissue-cultures of chick-embryo tissue in hen plasma. The addition of trypsin to the medium did not overcome the difficulty. It was apparently not related to changes in p_H . It was thought to be a species peculiarity of chicken tissue and plasma. With pads, lips, tongue and hairy skin of embryo guinea-pig tissue in guinea-pig serum cultivation was successful through 17 successive cultures, representing in the 17th. subculture a dilution of 4.8×10^{39} times the original virus. In one instance embryo kidney favoured the growth of virus. The amount of growth in individual flasks of a set of cultures was irregular but successful flasks frequently showed increases of 1,000 times and one occasion at least 10,000 times. There was no relation between the amount of growth of tissue and increase in virus content of a culture. There was evidence that the addition of proteose to the medium increased the amount of growth of virus and that glucose or trypsin probably accelerated the rate of growth of virus. Minced, adult guinea-pig kidney in serum and TYRODE'S solution appeared to favour survival of the virus as effectively as embryo tissues but no increase in virus was observed. Modifications of the medium were alike ineffective. They found that cultivation did not decrease the severity of the virus infection and that recovery from infection produced with virus from the eighth subculture gave immunity against the strain of guinea-pig-adapted virus from which the culture virus originated. Cultivation of large amounts of virus, of great importance from the standpoint of large scale immunisation, was attempted. Satisfactory cultures in 50 c.c. of embryo tissue-plasma medium in ROUX bottles was obtained on three occasions.

HECKE (1930, 1931, 1 and 2), working independently, published results confirming the MAITLAND'S work in several essential respects, though with somewhat different methods of cultivation. He worked throughout with small quantities (about 0.008 c.c.). Chick embryo was not found suitable, but with tissue-cultures of skin from guinea-pig embryos he succeeded in carrying the virus through 11, 12, 14 and 17 passages on different occasions. Further subcultures were in each series unsuccessful. 2—3 days incubation at 37° C. gave the highest titres obtained (1 in 1,000 to 1 in 1:10,000) the maximum increase in a single culture being about one thousand fold. The greatest total

increase in any of his series was about 2×10^{20} times. It is an open question whether his failure to carry his series of subcultures further was due to what he called "loss of virulence" or merely to cessation of growth. He investigated the value of foetal guinea-pig small intestine, which was unsatisfactory, as was also adult guinea-pig liver or parotid. Testis tissue from young guinea-pigs gave successful results but was not so suitable as embryo skin since he was able to carry the virus through only a small number of subcultures.

In a later communication (1932¹) he investigated the value of various kinds of guinea-pig tissues for cultivation of foot and mouth virus. The virus multiplies as well in embryonic skin, oesophagus and lung as in testicle of adult guinea-pigs. Only occasionally was successful culture obtained in adult mammary gland and kidney and in embryonic stomach and intestine. But when growth was obtained it was quite satisfactory. Brain tissue gave doubtful results and no multiplication was obtained in liver, parotid gland, supra-renal gland, bone marrow and fibroblastic tissue. He believes the tissue must be of epithelial character although all tissues from organs of epithelial origin are not necessarily satisfactory. The physiological activity of the tissue appeared to be of greater importance than the origin. In a further communication (1932²) the effect of the amount of tissue present in culture material was investigated. In a culture containing only one piece of tissue no virus could be demonstrated unless the fragment was ground up. But with a great deal of tissue virus could be demonstrated in the fluid as well as in the tissue itself. Solid and liquid media were alike suitable for culture purposes. Tissue is apparently an essential to growth. The rate of growth was influenced by temperature. The most favourable p_H for growth was found to be 6.9. He believes that certain not well understood life processes of tissues leading to acid formation are essential to virus multiplication.

The Common Cold.

Considerable evidence has been presented by DOCHEZ and his associates (1929, 1930, 1 and 2) pointing to a filterable virus as the aetiological agent of the common cold, a view which has been strengthened by the work of LONG and DOULL (1930). DOCHEZ, MILLS and KNEELAND (1931) succeeded in carrying the filtered virus through 15 generations in subculture in a medium consisting of minced 10 day chick embryo with TYRODE'S solution. The original inoculum was obtained by injection of a SEITZ filtrate of nasal washings through a series of human volunteers until a "cold" of unusual severity was produced. The nasal washings from such a case were concentrated by vacuum distillation. Cultures were made under vaseline seal for 4—9 days at 37° C. The final subculture, representing a dilution of the original inoculum of 1—2 quadrillions, induced typical colds in human volunteers and chimpanzees. It is, of course, recognised that the prevalence of carriers and spontaneous outbreaks during certain months of the year makes the control of such an experiment difficult. There seems, however, little doubt that the filtrate and its culture were responsible for the infections in volunteers. In a later series (1931) these authors confirmed their earlier results using, however, DUBOIS' special peptone to replace TYRODE'S solution. The 17th. generation of subculture induced typical colds

in 2 of 3 human volunteers. POWELL and CLOWES (1931), using a similar technique to that employed by DOCHEZ and his associates, cultured the virus obtained by a SEITZ filtrate of nasal washing through 31 generations over a period of 8 months. The infections in human volunteers were well controlled. Inoculations were made from the 2nd. to the 27th. generations of subculture with a high percentage of typical attacks of cold. The dilution of the original virus in the 27th. subculture of 1 in 10^{27} leaves no doubt that the virus multiplied during the series of subcultures.

Typhus Fever.

Attempts to obtain active virus in filtrates with efficient bacterial filters have usually been completely unsuccessful but more recently FEJGIN (1927) has stated that she can obtain active filtrates of certain phases of the virus. HACH (1926) claimed to be able to infect with large doses of filtrates. In view of recent work concerning the activity of filtrates in vaccinia and the presence in them of PASCHEN's bodies, FEJGIN's findings may become of renewed interest. The typhus virus and the rickettsia bodies are so constantly associated that it is an almost inevitable assumption that the virus is identical with the rickettsia and it may be that in the earlier stages of their development they may be found to pass the coarser bacterial filters. Aside, however, from discussion on the assignment of the typhus virus to the class of filterable viruses its inclusion in this article is justified on the grounds of the difficulties met with in attempts by many observers to cultivate the rickettsia and by the recent successes employing tissue-culture methods that have proved successful with several filterable viruses.

KUCZYNSKI (1927) prosecuted a long series of investigations in the cultivation of R. PROWAZEKI. He was successful in a high percentage of cultures made from a variety of typhus-infected materials from human and animal sources. Many types of media were used but he was most successful with partially digested animal proteins and ascitic fluid heated at 60° C. He also described forms intermediate between rickettsia and B. Proteus and believed both organisms to be stages in the life cycle of B. Proteus X19. WEIGL (1923), FEJGIN (1927) and ANIGSTEIN and AMZEL (1927) claim to have obtained growth in vitro of variable forms of rickettsia and the two last workers further (1930) report a long series of experiments confirming KUCZYNSKI. In cultures of tissues from typhus-infected guinea-pigs in homologous plasma KUCZYNSKI (1921), WOLBACH and SCHLESINGER (1923—1924), ZINSSER and BATCHELDER (1930) demonstrated rickettsia morphologically and WOLBACH and SCHLESINGER succeeded in carrying them into a 2nd. generation by transferring the same piece of tissue into fresh medium.

SATO (1931) reported the cultivation of the virus through 13 generations, using infected, along with normal, DESCOMET's membrane of rabbits in aqueous humour and plasma. The liquid was changed every 2 days and the tissue transferred to fresh medium when growth of tissue ceased (4—10 days). The cultures were tested for virulence intracardially with typical pathological results, though rickettsia were never demonstrated in them. Cell inclusions were described which he identified with the aetiological agent of typhus.

PINKERTON and HASS (1931) described the cultivation of rickettsia from the testicle of infected guinea-pigs. Small fragments of membranous exudate were imbedded in 1 drop of plasma coagulated by 1 drop of embryonic guinea-pig tissue extract. Every 2—4 days cultures were transplanted to fresh medium. Rickettsia were demonstrated in histological sections but they observed that as subculture progressed they tended to disappear. In one series of cultures, however, rickettsia were found in great numbers in the 4th. and 5th. subcultures after 16 and 21 days "in vitro".

NIGG and LANDSTEINER (1931) have successfully cultivated rickettsia using tissue media. Two types of culture were employed; 1st., normal tunica from half-grown guinea-pigs were soaked in rickettsia suspension and imbedded after the technique of RIVERS, HAAGEN and MUCKENFUSS (1929) in large tubes in a small amount of heparinised guinea-pig plasma coagulated by RINGER's solution extracts of normal guinea-pig spleen. 2nd., a medium based upon that used by MAITLAND and MAITLAND and others for cultivation of vaccinia virus. Minced normal tunica of half-grown guinea-pigs were added in the ratio of 2 parts of tissue to 1 of TYRODE's solution and distributed in about 3 c.c. amounts in ERLÉNMEYER flasks which were then closed with rubber corks and sealed with paraffin. They found no difficulty in obtaining cultures with either medium and, using the tissue-TYRODE mixture, have carried the virus through 20 generations over a period of 6 months without diminution in virulence. Serum is an essential part of the medium, living tissue is apparently likewise essential and complete anaerobiosis inhibits growth of virus. Rickettsia tended to increase in numbers, rather than diminish, as subculture progressed. Rabbits infected with culture material developed a positive WEIL-FELIX reaction and guinea-pigs were immune to passage virus after a typical infection following injection of culture virus.

PINKERTON and HASS (1932) in a further study have found that the early disappearance of rickettsia from cultures in their previous series was due to incubation at 37° C., and that approximately 32° C. is the optimum for these organisms. At 32° C. the rickettsia multiply freely until the cytoplasm of the cells is distended with them. Unlike the rickettsia of Rocky mountain spotted fever they are never found in the nucleus.

The rickettsia of two strains of Rocky mountain spotted fever have been cultivated by PINKERTON and HASS (1932), using the technique employed in typhus fever. The rickettsia developed extensively in the nuclei of cells in spherical clusters and showed marked pleomorphism.

Yellow Fever.

In view of filtration experiments, yellow fever is now included in the group of diseases caused by filterable viruses. Only one successful attempt has been made to cultivate the virus and it is of interest to note that the method adopted is that which has proved successful with vaccinia virus. HAAGEN and THEILER (1932), working with a strain highly pathogenic for mice, have carried the virus through 22 generations of subculture. The culture medium chiefly used was a mixture of normal monkey serum and TYRODE's solution in which were suspended small fragments of fresh tissue. KIDNEY and testicle of guinea-pigs

and rabbits and 8—10 days old chicken embryos were employed. Of these chicken embryo which has been employed extensively in later work gave the best results since the virus appeared more uniformly virulent in cultures containing minced chicken embryo tissues. Repeated attempts were necessary to establish the virus in culture. Subcultures of the fluid portion of the cultures were made every 3 of 4 days. Infectivity tests were always carried out on mice. The 20th. subculture represented a dilution of 5×10^{15} times the original material and this material was as infectious as the original culture. Sections of brain from infected mice showed characteristic perivascular round-cell infiltration and acidophilic changes in the nuclei of the ganglion cells.

Virus III of Rabbits.

Virus III is the name given by RIVERS and TILLET (1923) to a virus endemic amongst certain stocks of laboratory rabbits. These authors later (1924) described characteristic large acidophilic intra-nuclear inclusions in the interstitial cells of the infected testes and other tissues. ANDREWES (1929, 1) made use of these inclusions as a diagnostic feature of virus III in a series of cultures. This virus, with the possible exception of herpes simplex, lends itself to "in vitro" cultivation more readily than any other. The culture technique was exceedingly simple and relied on tissue survival rather than tissue proliferation. In part of his cultures normal, finely-minced rabbit testis (0.05—0.1 g. in all) were spread on the bottom of a CARREL culture flask, 0.1 c.c. of an emulsion of infected rabbit testis in RINGER's solution or the same amount of the fluid portion of another culture was dropped in and 2 c.c. heparinised rabbit plasma diluted with TYRODE's solution added. Flasks were incubated 3, 4 or 5 days when they were tested in 3 ways for the presence of the virus: 1st., the fluid portion intradermally on rabbits, 2nd., the fluid portion injected into a rabbit's testis and examined histologically after 4 or 5 days and 3rd., fragments of testis and clot examined histologically for intranuclear inclusions. In another series filtered rabbit serum diluted with TYRODE's solution was employed as a modification of the MATTLANDS' method (1928) for cultivation of vaccinia. In this way the virus was carried through 10 serial subcultures corresponding to a multiplication of over 10^{11} times. The intranuclear inclusions associated with virus III infection were regularly found in the plasma cultures and also in those containing serum. In a later communication (ANDREWES, 1929, 2) the virus was propagated through 23 cultures in series without alteration in its properties with a multiplication of at least 8×10^{27} times.

TOPACIO and HYDE (1932) repeated the work of ANDREWES in its essentials and though the series of subcultures were not so lengthy the conclusions regarding culture were similar. In a series of 8 subcultures the virus was still infective after a dilution of 1 in 300 millions. They did not consider this absolute proof of multiplication but it is difficult to imagine infection after so great dilution had the virus not multiplied during the course of subculture. The virus appeared to reside in the fluid portion of the medium since fluids expressed from the clot were as infective as the clot itself. They decided from the fact that infected cells continued to multiply despite the presence of inclusions that the basophilic granules in the inclusions were living principles. It would be essential to establish

a definite relationship between the inclusion bodies and the activity of the filtrate before any conclusions could be arrived at whether the inclusions contain the virus.

Herpes.

PARKER and NYE (1925) cultivated the virus of herpes simplex in rabbit testis in rabbit plasma for 54 days but were not convinced that multiplication had taken place. RIVERS, HAAGEN and MUCKENFUSS (1929) found intranuclear inclusions considered characteristic of the disease in "in vitro" cultures of rabbit cornea in rabbit plasma. GILDEMEISTER, HAAGEN and SCHEELE (1929) carried herpes virus through 22 serial cultures in rabbit testis and rabbit plasma. They did not, however, find intranuclear inclusions in their cultures. ANDREWES (1930) made use of the identical technique employed by himself (1929, 1 and 2) in cultivating virus III of rabbits and carried the virus through 23 serial subcultures, using the strain E.L.I., isolated by PERDRAU (1925) from encephalitis lethargica. The 23rd. culture represented a dilution of the original seed virus of $1:4 \times 10^{28}$ with a total multiplication of at least 4×10^{23} times. Since the most potent herpes brains of the E.L.I. strain have never infected in a dilution of 1 in 10^5 there can be no question as to the multiplication of the virus in cultures. Usually cultures were tested intradermally on rabbits since this technique was found highly satisfactory. The possibility of the presence of other viruses such as Virus III was carefully controlled, the two being immunologically distinct by cross-immunity tests. Typical inclusions were demonstrated in cultures. The virus retained its neurotropic properties even after prolonged cultivation in testis.

SADDINGTON (1932) cultivated the H.F. strain through 25 generations, using a medium similar to that of ANDREWES. The virus was tested by corneal inoculations in mice. Each generation of culture was inoculated intracranially in mice as an additional criterion of the presence of virus.

Poliomyelitis.

Since 1909 when LANDSTEINER and LEVADITI showed that filtrates of infective material were capable of producing the symptoms of poliomyelitis, it has generally been considered a disease of virus origin. Numerous observers have since that time supplied ample corroboration. It, therefore, is unnecessary to review the various kinds of organisms that preceded the discovery of its filterability. Certain later work, however, requires consideration, for although the value of the results obtained is somewhat doubtful owing to confirmation and contradiction being almost equal amongst various investigators, it cannot yet be said definitely that the virus has resisted cultivation. For the most part these later researches have been concerned with globoid bodies, certain coccal organisms and streptococci found in poliomyelitis-infected material. The streptococcus described by ROSENOW (1932) as the cause of an outbreak of milkborne poliomyelitis is obviously not within the scope of the cultivation of filterable viruses involving as it does the question of the causative agent rather than the cultivation of a virus.

FLEXNER and NOGUCHI (1913), using a specially devised method, cultivated from the central nervous system of monkeys and humans infected with poliomyelitis globoid bodies measuring from 0,15—0,3 μ arranged in pairs, chains and masses. Cultures of these bodies reproduced the typical disease in animals. AMOSS (1917) found that the globoid bodies were at first difficult to cultivate, but later grew quite readily without fresh animal tissue. Immunological studies pointed to their not being the aetiological agent in poliomyelitis.

SMILLIE (1918) obtained the globoid bodies of FLEXNER and NOGUCHI, but was unable to reproduce the disease with them. He also recorded that in his opinion streptococci were not concerned in the causation of poliomyelitis. LONG, OLITSKY and RHOADS (1930), on the other hand, obtained globoid bodies in 36 of 315 cultures in FLEXNER and NOGUCHI'S medium (ascitic fluid and freshly minced kidney). The washed sediment from the 7th., 8th., 9th. and 10th. subcultures induced typical poliomyelitis in animals. The dilution of the original virus material in the final culture ($1,3 \times 10^{-18}$) was in favour of multiplication of the virus. WAYSON (1918) was unable to find globoid bodies. Various cocci, other than streptococci, were found but none were capable of reproducing the disease.

FAIRBROTHER (1929) investigated fully the claims of various workers that certain coccal organisms were the cause of poliomyelitis.

ROSENOW, TOWNE and WHEELER (1916) thought these cocci might be comparable to the "globoid bodies" and suggested that they might be the filterable agent responsible for the disease. FAIRBROTHER, in common with LONG, OLITSKY and STEWART (1928) found that these cocci were air-borne contaminants and unassociated with the cause of poliomyelitis.

EBERSON (1932), using BERKEFELD "N" filtrates of tissues from infected monkeys, investigated the behaviour of 7 strains of virus in a special tissue-free medium consisting essentially of minced sheep's brain in veal infusion broth free from peptone. Anaerobic conditions were avoided. Cultures were incubated for 3—4 weeks at 37,5°—38° C. Samples were withdrawn every week or 10 days for subculture and examined by WRIGHT'S stain. A slightly gram-positive, slightly ovoid organism growing in pairs, clusters and occasionally in chains, but never singly, was found. Filtration suggested a filterable form of the order of 0,05—0,1 or 0,2 μ , which was capable of developing under the conditions of his cultures. A subculture representing a dilution of 2×10^{27} times the original seeding was capable of reproducing the disease in monkeys; and from culture-infected monkeys the organism was recovered.

Evidence that the virus of poliomyelitis has been cultivated "in vitro" must, for the time being, remain an open question owing to the quite unsatisfactory nature of the evidence.

Infectious Myxomatosis of Rabbits.

The virus was first described by SANARELLI in 1898 and was shown by MOSES (1911) to be filterable. HOBBS (1928), during attempts at cultivation found that the virus survived for a week at 37° C. in LOCKE'S solution and certain media, including tissue cultures. But no definite multiplication was shown. HAAGEN (1931/32) was successful in cultivating the virus in single-drop cultures with fragments of normal rabbit testicle dipped in myxomatous fluid and mixed

with plasma and extract from normal rabbits' spleen. Changes in the cytoplasm similar to those in vaccinia and herpes could be produced by 48-hour cultivation of explanted and scarification-infected cornea of rabbits. These changes were found in the epithelial cells as well as in the Plasmatocytes of the substantia propria. The cultivation was conformed by BENJAMIN and RIVERS (1931).

Normal rabbit testicle tissue in serum-TYRODE mixture was not successful for cultivation purposes until treated in such a way as to induce quantities of monocytes. It was found that the virus could be carried through 20 generations in culture with increase in virulence when the large mononuclear leucocytes from rabbit pleura were mixed with serum and TYRODE's solution in CARREL's flasks and subcultured every 3 or 4 days. When these monocytes were induced in testicle tissue before cultivation the virus was cultivated through 9 generations.

Virus of Salivary Gland Disease.

COLE and KUTTNER (1926) first described a virus disease affecting 84% of the guinea-pigs in New York. Cell inclusions were present in the cells of the salivary glands similar to those in herpes.

ANDREWES (1930) attempted to cultivate an English strain of the virus in tissue cultures, using finely minced testicle, salivary gland, ovary and brain in a serum-TYRODE mixture in CARREL flasks. While it was not possible to subculture the virus it appeared to survive in the first culture. In subsequent passages it became negative. That the virus possessed an affinity for testicle and other tissues was shown by the presence of inclusion bodies in the cells in primary culture. These were found when tissue from recovered animals was used in place of normals, but were not found when grown in the presence of immune serum.

Other Viruses for which Cultivation has been claimed.

1. Vesicular Stomatitis of Horses.

CARREL, OLITSKY and LONG (1928) obtained evidence of the growth of the virus in tissue-cultures of guinea-pig embryo tissue or bone marrow from adult guinea-pigs.

2. Epidemic Encephalitis Lethargica.

LOEWE and STRAUSS (1919, 1920) claimed to have cultivated this virus in an ascitic fluid tissue culture medium and obtained a minute filterable organism from brain, nasopharyngeal washings, spinal fluid and blood of patients. Pure cultures of these organisms produced the disease in animals and the organisms were recovered from them. Controls were negative.

The aetiology of the disease is obscure and LOEWE and STRAUSS' work has not been confirmed.

3. Rabies.

Many attempts to cultivate the virus in various kinds of lifeless and fresh tissue-containing media have been made but there is no evidence that any have

been successful. The experiments which attracted most attention were those of NOGUCHI (1913), using sterile, fresh rabbit kidney in plasma or ascitic fluid under a layer of Paraffin. Fine granules and coarser pleomorphic bodies appeared which were carried on in subculture to the 21st. generation. But these findings remain unconfirmed and there is not sufficient evidence that the bodies described had any connection with the virus.

4. Fowl Plague.

MARCHOUX (1908) reported successful culture of defibrinated, normal fowl-blood in glucose peptone agar, inoculation of the medium being made with a fine platinum wire using the minimum of infective material. 10 successive subcultures were made. This was confirmed by LANDSTEINER and BERLINER (1913). Cultures, using ascitic fluid, fowl-serum, rabbit blood and fowl-blood laked by freezing, were negative and they concluded that intact red-blood corpuscles were probably necessary. TODD (1928) was unable to obtain evidence of multiplication, using an English strain. JOUAN and STAUB (1920) propagated the virus in the developing egg of the fowl. HALLAUER (1931) cultivated the virus of fowl plague in tissue culture of hen tissue. Dead tissue was not suitable. Skin, brain and iris epithelium allowed the virus to multiply, while pure cultures of fibroblasts, osteoblasts and leucocytes merely favoured survival of virus. Tissues from pigeons, geese and ducks were as useful as those from hens; but mouse and rat tissue were refractory. There was a definite relationship between tissue proliferation and virus production since the amount of virus produced was in direct ratio to the amount of tissue growth. Characteristic morphological changes in the tissue were described.

5. Mumps.

KERMORGANT (1925) substituted centrifugalisation for filtration in order to concentrate the buccal secretions. Having ascertained that 0.1 cc. of the deposit induced the disease in monkeys he found in the deposit a spirochaete that grew anaerobically in conjunction with a gram-negative bacterium of the saliva. Cultures through 14 generations at 29° C. over 10 months actual incubation still induced the disease. The bacterium alone gave negative results. Filtration of the mixed cultures through a Chamberland L₂ filter removed the bacterium, but the filtrate was still infective. On cultivating the filtrate with the bacterium the spirochaete again appeared. By means of immunity tests he concluded finally that the disease is a spirochaetosis, the spirochaete passing the filter in a granular phase.

6. Measles.

Although a variety of organisms have been described as the causative agent the aetiology of measles is obscure. DEGWITZ (1927) claimed that the disease is caused by a filterable virus which can be cultivated. At first attempts were made to employ tissue culture methods but later pneumococci, streptococci and the coccus described by TUNNICLIFF (1917) were used in a medium of human blood-plasma and buffered saline made according to a special technique. When the organisms grew too abundantly the culture was filtered and the filtrate

sown into fresh cultures. Gradually, during subculture, sheep-plasma was substituted for human. In this way the virus was carried through 16—18 generations, inoculation giving rise to a specific reaction in susceptible humans. Typical measles was not produced in that the typical rash did not appear. The results of the injection of monkeys with culture virus was unsatisfactory. This, DEGWITZ (1928) explained by stating that a high percentage of monkeys are immune to measles infection. The serum from the injected monkeys was stated to protect susceptible human beings in the same manner as human convalescent serum (DEGWITZ, 1928).

The claims of DEGWITZ have not yet been confirmed and in the absence of more definite proof of the nature of the causative agent cultivation experiments are of limited value.

General Considerations.

There can be no reasonable doubt that certain filterable viruses may, under suitable conditions, be cultivated "in vitro". It is not surprising that the great bulk of our knowledge concerning virus culture has sprung from the numerous investigations on vaccinia; for strains of vaccinia are readily obtained in a pure state and the activity of the virus may be measured satisfactorily on rabbits. The application of tissue-culture and its modification has led to a renewed interest in the cultivation of vaccinia and the success of these methods has been followed by reports of success with several other viruses. We have, however, learned surprisingly little regarding the conditions necessary for virus culture. It is generally stated that viruses multiply only in the presence of living susceptible cells and that they gradually deteriorate, under culture conditions, when these are no longer viable. This broad, general statement is likely to be premature in view of several considerations. The "in vitro" cultivation of viruses has been studied by an increasing number of workers but by very few in the intensive fashion that would appear to be necessary to overcome inevitable initial difficulties. In the case of vaccinia, MAITLAND, LAING and LYTH suggest that success or failure in cultivation depends on a number of factors, the most significant of which are the respiratory activity of cells, which varies considerably in tissue from different organs, and the free access of oxygen to these tissues. They also point out that a proper ionic composition of the medium is essential, since cells fail to survive in an unbalanced medium. That this may not be true of viruses generally appears from a consideration of the cultural conditions which have been successful with the virus of common cold. The virus apparently multiplies in living tissues under a vaseline seal. Some viruses, like vaccinia, herpes simplex, virus III and typhus fever, multiply equally well in surviving and proliferating tissues. Others, such as fowl pox, and fowl plague, require actively growing tissue cells. This is emphasised in fowl plague where Hallauer found a direct ratio between production of virus and activity of tissue growth. In vaccinia and foot and mouth virus no such relationship pertains. The choice of species from which tissues used in culture media are derived is of importance. Either the chicken-embryo medium of CARREL and RIVERS or the rabbit-kidney medium of MAITLAND and MAITLAND has been found suitable for cultivating vaccinia, herpes, virus III and typhus fever, but the viruses of

fowl pox, foot and mouth and yellow fever are found to possess selective affinities for tissues from certain species.

It is of fundamental importance for a clear understanding both of the nature of the filterable viruses and of their cultivation to decide whether living cells are an absolute essential to their reproduction. Records of many attempts to cultivate the viruses on simple, lifeless media are to be found in the literature, but these lack confirmation. While, as yet, the experiments of Eagles and his collaborators on the cultivation of vaccinia in a cell-free media have not been confirmed they call for careful consideration. The work has been carried out along thorough and carefully controlled lines and is the outcome of earlier experience with modern methods of virus culture. Their conclusions show that vaccinia apparently does not require nutriment in the form of whole living cells, but that the fresh substance liberated by breaking up living cells is capable of promoting multiplication of the virus. The irregularity of increase is evidence that a cell-free medium is not necessarily an ideal one in its present form. But virus culture generally presents many difficulties not met with in ordinary bacteriological procedure. Not the least among them is the reluctance of a strain to adapt itself to culture conditions and to be maintained with regularity in subculture. In the author's hands regularity in culture has never been obtained with vaccinia virus with any medium in use at present, including the method which, in RIVERS' experience, was suitable for production of vaccinia virus for JENNERIAN prophylaxis. Clearly, virus cultivation requires prolonged and painstaking research into the precise nature of the growth requirements. Until this has been done and a medium devised whose constituents are consistent it is unlikely that the difficulties encountered in virus culture will be overcome. Furthermore, the evidence is not lacking that individual viruses may require special conditions.

Two main methods of testing for multiplication of virus in culture exist: 1st., the production of the disease in animals, or humans, as in the case of the common cold, by culture virus representing so great dilution during the course of subculture as to render any reaction impossible had the virus not multiplied, and 2nd., skin test on susceptible animals by titrating subcultures to the end point and calculating the resulting titre in terms of the amount of dilution of the original virus seeding. The second method is preferable because slight increases in virus can be measured under properly controlled conditions. A 3rd. method should soon be available. The weight of evidence is almost conclusively in favour of elementary bodies in vaccinia, fowl pox and psittacosis, representing the virus. As yet these have been demonstrated in culture only in vaccinia where it has been shown that an increase in the number of PASCHEN bodies is co-incident with virus increase as shown by animal tests. Cell-free medium is particularly useful for obtaining these bodies in a free state. Improvement in the technique of culture and of enumerating these bodies should supply us with a ready means of evaluating increase in virus content. The relationship of inclusion bodies to the virus is becoming more clearly understood. WOODRUFF and GOODPASTURE (1929) showed that a single BOLLINGER body can infect and GOODPASTURE, WOODRUFF and BUDDINGH (1932) presented evidence that the GUARNIERI bodies induced by vaccinia in the chorio-allantoic membrane of the developing chick embryo are composed in part of PASCHEN bodies. They

pointed out the similarities between the BORREL bodies in the BOLLINGER body in fowl pox, the LIPSHUTZ granules in the inclusions of molluscum contagiosum and the PASCHEN bodies in the GUARNIERI bodies of vaccinia. While the method employed by these authors is really "in vivo" culture similar results might be obtained with similar tissues in "in vitro" culture. The demonstration of typical inclusion bodies in cultures of herpes and virus III in tissue culture are definitely encouraging.

It is possible that many of the animal viruses, like those of plants, may resist cultivation in any artificial medium. KNOWLEDGE of the nature of viruses and their growth requirements is still, however, in an elementary stage. It is obvious that success has tended rather more toward increasing the number of cultivable viruses than to an intensive study of the processes involved. Valuable as this may be, it is only by careful research into conditions governing the multiplication of one definitely cultivable virus that further advances may be expected.

References.

Vaccinia.

- BECHHOLD, H. and M. SCHLESINGER: *Biochem. Z.* **236**, 387 (1931).
 CARREL, A. and T. M. RIVERS: *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 848 (1927).
 CRAIGIE, J.: *Brit. J. exper. Path.* **13**, 259 (1932).
 EAGLES, G. H. and D. McCLEAN: *Brit. J. exper. Path.* **10**, 35 (1929).
 — — *Brit. J. exper. Path.* **11**, 337 (1930).
 — — *Brit. J. exper. Path.* **12**, 97 (1931).
 — and A. H. H. KORDI: *Proc. roy. Soc. B* **3**, 329 (1932).
 — and J. C. G. LEDINGHAM: *Lancet* **1932 I**, 823.
 FORNET, W.: *Rev. internat. Vaccine* **1913**.
 — *Berl. klin. Wschr.* **1913**, 40.
 — *Zbl. Bakter. I Orig.*, **87**, 36 (1921).
 HAAGEN, E.: *Zbl. Bakter.* **109**, 31 (1928).
 — GILDEMEISTER, E. and B. CRODEL: *Zbl. Bakter. Orig.*, **124**, 478 (1932).
 LI, C. P. and T. M. RIVERS: *J. of exper. Med.* **52**, 465 (1930).
 LEDINGHAM, J. C. G.: *Lancet* **1931 II**, 525.
 — *J. of Path.* **35**, 140 (1932).
 MAITLAND, H. B. and M. C. MAITLAND: *Lancet* **1928 II**, 596.
 — and A. W. LAING: *Brit. J. exper. Path.* **11**, 119 (1930).
 — — and R. LYTH: *Brit. J. exper. Path.* **13**, 90 (1932).
 NAUCK, E. G. and E. PASCHEN: *Zbl. Bakter. Orig.*, **124**, 91 (1932).
 PARKER, F. Jr.: *J. med. Res.* **44**, 645 (1923—24).
 — and R. N. NYE: *Amer. J. Path.* **1**, 325 (1925).
 PASCHEN, E.: *Münc. med. Wschr.* **1906**, Nr 49, 2391.
 PLOTZ, H.: *C. r. Acad. Sci. Paris* **174**, 1265 (1922).
 RIVERS, T. M.: *J. of exper. Med.* **54**, 453 (1931).
 — E. HAAGEN and R. S. MUCKENFUSS: *J. exper. Med.* **50**, 181 (1929).
 STEINHARDT, E., C. ISRAELI and R. A. LAMBERT: *J. inf. Dis.* **13**, 294 (1913).
 — and R. A. LAMBERT: *J. inf. Dis.* **14**, 87 (1914).

Fowl Pox.

- BORDET, J. and V. FALLY: *Ann. Inst. Pasteur* **24**, 563 (1910).
 FINDLAY, G. M.: *Brit. J. exper. Path.* **9**, 28 (1928).
 GLOVER, R. E.: *Report Inst. Animal Path., Univ. Camb.*, **1929—30** (Heffer and Sons Ltd.), 1.

Foot and Mouth Disease.

- BEDSON, S. P. and H. B. MAITLAND: *J. comp. Path. a. Ther.* **38**, 229 (1925).
 — — *J. comp. Path. a. Ther.* **40**, 5, 79 (1927).
 BURBURY, Y. M.: *J. comp. Path. a. Ther.* **41**, 123 (1928).

- FROSC, P. and H. DAHMEN: Arch. Tierheilk. **1924**, 51, 92.
 — — Arch. Tierheilk. **1924**, 51, 108.
 GINS, H. A.: Berl. tierärztl. Wschr. **40**, 661 (1924).
 — and K. KRAUSE: Erg. Path. II **20**, 805 (1924).
 — Zbl. Bakter. I Ref. **78**, 326 (1925).
 GUTH, F.: Dtsch. med. Wschr. **1924**, Nr 50, 707.
 HECKE, F.: Zbl. Bakter. Orig., **116**, 386 (1930).
 — Zbl. Bakter. Orig., **119**, 385 (1931).
 — Dtsch. tierärztl. Wschr. **1931**, Nr 39, 259.
 — Zbl. Bakter. Orig. **125**, 321 (1932).
 — Zbl. Bakter. Orig. **126**, 93 (1932).
 LAIDLAW, P. P.: Brit. J. exper. Path. **6**, 36 (1925).
 MAITLAND, M. C. and H. B. MAITLAND: J. comp. Path. a. Ther. **44**, 2, 106 (1931).
 OLITSKY, P. K. and L. BOËZ: J. of exper. Med. **45**, 833 (1927).
 PFEILER, W.: Zbl. Bakter. I Ref. **73**, 394 (1922).
 TITZE, C.: Berl. tierärztl. Wschr. **38**, 37 (1922).
 — Z. Inf.krkh. Haustiere **26**, 107 (1924).

The Common Cold.

- DOCHEZ, A. R., K. C. MILLS and Y. jr. KNEELAND: Proc. Soc. exper. Biol. Med. **28**, 513 (1931).
 — G. S. SHIBLEY and K. C. MILLS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 562 (1929).
 — — — J. of exper. Med. **52**, 701 (1930).
 LONG, P. H. and J. A. DOULL: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 53 (1930).
 POWELL, H. M. and G. H. A. CLOWES: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 293, 332 (1931).
 SHIBLEY, G. S., K. C. MILLS and A. R. DOCHEZ: J. amer. med. Assoc. **95**, 1553 (1930).

Typhus Fever.

- ANIGSTEIN, L. and R. AMZEL: C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 1500, 1502 (1927).
 — — Zbl. Bakter. I Orig. **115**, 149 (1930).
 FEJGIN, B.: C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 339 (1927).
 HACH, I. W.: Z. Hyg. **106**, 221 (1926).
 KUCZYNSKI, M. H.: Berl. klin. Wschr. **1921**, Nr 2, 1489.
 — Die Erreger des Fleck- und Felsenfiebers. Berlin: Julius Springer 1927.
 NIGG, C. and K. LANDSTEINER: J. of exper. Med. **55**, 563 (1931).
 PINKERTON, H. and G. M. HASS: J. of exper. Med. **54**, 307 (1931).
 — — J. of exper. Med. **56**, 131, 145, 151 (1932).
 SATO, K.: Dtsch. med. Wschr. **57**, 892, 1409 (1931).
 WEIGL, R.: Z. Hyg. **99**, 302 (1923).
 WOLBACH, S. B. and M. J. SCHLESINGER: J. med. Res. **44**, 231 (1923—24).
 ZINSSER, H. and A. P. BATCHELDER: J. exper. Med. **51**, 847 (1930).

Yellow Fever.

- HAAGEN, E. and M. THEILER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 435 (1932).

Virus III of Rabbits.

- ANDREWES, C. H.: Brit. J. exper. Path. **10**, 188 (1929).
 — Brit. J. exper. Path. **10**, 273 (1929).
 RIVERS, T. M. and W. S. TILLET: J. of exper. Med. **38**, 673 (1923).
 TOPACIO, T. and R. R. HYDE: Amer. J. Hyg. **15**, 99 (1932).

Herpes.

- ANDREWES, C. H.: J. of Path. **33**, 301 (1930).
 GILDEMEISTER, E., E. HAAGEN and L. SCHEELE: Zbl. Bakter. I Orig. **114**, 309 (1929).
 PARKER, F. Jr. and R. N. NYE: Amer. J. Path. **1925** I, 123.
 PERDRAU, J. R.: Brit. J. exper. Path. **6**, 123 (1925).
 RIVERS, T. M., E. HAAGEN and R. S. MUCKENFUSS: J. of exper. Med. **1929** I, 673.
 SADDINGTON, R. S.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 1012 (1932).

Poliomyelitis.

- AMOSS, H. H.: J. of exper. Med. **18**, 461 (1917).
 EBERSON, F.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 477 (1932).
 FAIRBROTHER, R. W.: J. of Path. **32**, 435 (1929).
 FLEXNER, S. and H. NOGUCHI: J. of exper. Med. **18**, 461 (1913).
 LANDSTEINER, K. and C. LEVADITI: C. r. Soc. Biol. Paris **67**, 592, 787 (1909).
 LONG, P. H., P. H. OLITZKY and C. P. RHOADS: J. of exper. Med. **52**, 361, 377 (1930).
 — — and F. W. STEWART: J. of exper. Med. **48**, 431 (1928).
 ROSENOW, E. C.: J. inf. Dis. **50**, 377 (1932).
 SMILLIE, W. G.: J. of exper. Med. **27**, 319 (1918).
 WAYSON, N. E.: Bull. Hyg. Lab. Nr 3 (Treasury Dept. U.S. Public Health Service) **1918**, 35.

Infectious Myxomatosis of Rabbits.

- BENJAMIN, B. and T. M. RIVERS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 791 (1931).
 HAAGEN, E.: Zbl. Bakter. I Orig. **121**, 1 (1931).
 — Arch. exper. Zellforsch. **12**, 465 (1932).
 HOBBS, J. R.: Amer. J. Hyg. **8**, 800 (1928).
 MOSES, A.: Mem. Inst. Oswaldo Cruz (port.) **3**, 46 (1911).
 SANARELLI, G.: Zbl. Bakter. I **23**, 865 (1898).

Virus of Salivary Gland Disease.

- ANDREWES, C. H.: Brit. J. exper. Path. **11**, 23 (1930).
 COLE, R. and A. G. KUTTNER: J. of exper. Med. **44**, 855 (1926).

*Other Viruses for which Cultivation has been claimed.**Vesicular Stomatitis of Horses.*

- CARREL, A., P. OLITSKY and P. H. LONG: C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 827 (1928).

Epidemic Encephalitis Lethargica.

- LOEWE, L. and I. STRAUSS: J. amer. med. Assoc. **73**, 1056 (1919).
 — J. inf. Dis. **27**, 250 (1920).

Rabies.

- NOGUCHI, H.: J. of exper. Med. **18**, 314 (1913).

Fowl Plague.

- HALLAUER, C.: Z. Hyg. **113**, 61 (1931).
 JOUAN, C. and A. STAUB: Ann. Inst. Pasteur **34**, 343 (1920).
 LANDSTEINER, K. and M. BERLINER: Zbl. Bakter. I Orig. **67**, 165 (1913).
 MARCHOUX, E.: C. r. Acad. Sci. Paris **147**, 357 (1908).

Mumps.

- KERMORGANT, Y.: Ann. Inst. Pasteur **39**, 565 (1925).
 — C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 1370 (1925).

Measles.

- DEGKWITZ, R.: J. inf. Dis. **41**, 304 (1927).
 — Z. Kinderheilk. **45**, 365 (1928).
 TUNNICLIFF, R.: J. amer. med. Assoc. **68**, 1028 (1917).

Pleuropneumonia and Agalactia.

- LEDINGHAM, J. C. G.: J. microsc. Soc. **52**, 235, (1932).
 ORSKOV, J.: Ann. de l'Inst. Past. **41**, 473 (1927).
 WRUBLEWSKI, W.: Ann. de l'Inst. Past. **47**, 94 (1931).

General considerations.

- GOODPASTURE, E. W., A. M. WOODRUFF and C. J. BUDDINGH: Amer. J. Path. **8**, 271 (1932).
 WOODRUFF, C. E. and E. W. GOODPASTURE: Amer. J. Path. **5**, 1 (1929).

IX. Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der Bakterien und ihre Anwendung in der medizinischen Bakteriologie¹.

Von

H. Haupt - Leipzig.

Inhalt.

	Seite
Einleitung: Bedeutung der Nomenklaturregeln und der Systematik für die medizinische Bakteriologie	642
I. Die Nomenklaturregeln	643
1. Die Entwicklung der Regeln	643
2. Die botanischen Nomenklaturregeln	645
a) Allgemeine Grundsätze	645
b) Bezeichnungsweise der Pflanzengruppen	648
α) Rangordnung der Gruppen	648
β) Akt der Namensgebung.	649
γ) Kennzeichnung der Gruppen	650
δ) Abändern und Verwerfen von Namen	651
Anhang: Charakterisierung der Gruppen durch Angabe von Typen	652
II. Die Systematik der Bakterien.	652
1. Grundsätze	652
2. Die gruppentrennenden Merkmale	654
a) Allgemeines	654
b) Morphologische Merkmale	655
c) Biologische Arten trennende Merkmale	655
d) Biologische Merkmale zur Gattungstrennung	656
e) Das System PRIBRAMS; tabellarische Übersicht	660
III. Die Anwendung nomenklatorischer Grundsätze und Regeln	666
1. Die Anwendung nomenklatorischer Regeln auf die Gattungsnamen Bacterium und Salmonella	667
2. Die Anwendung der jüngeren Erkenntnisse über die Gliederung der Gattung Salmonella in systematischer Hinsicht	668
Zusammenfassung	675
Anhang I: Beschlüsse des I. Internationalen Kongresses für Mikrobiologie in Paris (1930)	675
Anhang II: Die Internationalen Regeln der Botanischen Nomenklatur	676
Literatur	685

¹ Aus dem Veterinär-Hygienischen Institut der Universität Leipzig (Direktor: Obermedizinalrat Professor Dr. M. KLIMMER).

Einleitung.

Bedeutung der Nomenklaturregeln und der Systematik für die medizinische Bakteriologie.

„Ein regelmäßiges, von der großen Mehrzahl der Naturforscher aller Länder anerkanntes und befolgtes System der Nomenklatur ist eine notwendige Vorbedingung für den Fortschritt der Naturwissenschaft.“ In diesem Artikel I der „Internationalen Regeln der botanischen Nomenklatur“ ist die ganze Bedeutung der Benennungsregeln für lebende Wesen eingeschlossen. BREED sagt nicht mit Unrecht, daß die Nomenklaturregeln in der Naturwissenschaft das sind, was in der Sprache die Grammatik ist. Wie Verstöße gegen die Grammatik eine Sprache unverständlich machen, so wird durch Außerachtlassen der Nomenklaturregeln in den Naturwissenschaften ein heilloser Wirrwarr geschaffen. Wie schlimm es in dieser Hinsicht gerade in der Bakteriologie, namentlich in der medizinischen Bakteriologie bestellt ist, ist allgemein bekannt. Nach BUCHANAN (4. Internationaler botanischer Kongreß) haben manche Bakteriologen, die Arten und Gattungen beschrieben haben, nicht einmal gewußt, daß es botanische Nomenklaturregeln gibt.

Mehrere Ursachen sind für diese bedauerliche Tatsache anzuführen. Die medizinischen Bakteriologen gehen im allgemeinen aus Ärzten, die veterinärmedizinischen aus Tierärzten hervor. Während des Studiums der allgemeinen Fächer Botanik und Zoologie wird die Systematik und Nomenklatur nur gestreift; nach der neuen Verordnung über die medizinische Prüfung, bei der die Botanik als Prüfungsfach noch weiter eingeschränkt worden ist, werden die Ärzte über diese Gebiete noch weniger unterrichtet sein. In den meisten Lehr- und Handbüchern der Bakteriologie sind die botanischen Nomenklaturregeln, die, obwohl sie „mit besonderer Berücksichtigung der Gefäßpflanzen“ aufgestellt sind, „für alle Abteilungen des Pflanzenreiches“, also auch für die Bakterien gelten, nicht oder nur sehr kurz angeführt. Während es das unbestreitbare große Verdienst von LEHMANN und NEUMANN ist, erstmalig auf die Notwendigkeit der Anwendung von Nomenklaturregeln für die Bakterien hingewiesen zu haben¹, haben neuerdings namentlich amerikanische Autoren (BUCHANAN, BREED, BERGEY, PRIBRAM, WINSLOW usw.) und die Gesellschaft amerikanischer Bakteriologen die Frage der Nomenklatur der Bakterien nach feststehenden Regeln erörtert und auch neue Gesichtspunkte hierzu aufgestellt. Im allgemeinen kann man wohl sagen, daß nicht selten aus Erörterungen über Benennung von Bakterien eine große Unsicherheit in der Anwendung der Nomenklaturregeln hervorzutreten scheint.

Neben der mitunter mangelnden Kenntnis der Regeln kommt noch hinzu, daß Ärzte und Tierärzte, namentlich wenn sie an Untersuchungsinstituten durch den Dienstverkehr mit klinischen Stellen der Krankheit die größere Bedeutung gegenüber dem Bacterium beimessen, den *Erreger nur als einen Komponenten*, „den ätiologischen Faktor“, *der Krankheit* betrachten. Sie verkennen dann leicht, daß dieser Erreger außer seiner Bedeutung für die Krankheit noch ein selbständiges Interesse hat, daß er als Lebewesen den allgemeinen Gesetzen der Naturwissenschaften unterliegt. Ob man nun die medizinische Bakteriologie

¹ LEHMANN u. NEUMANN: Bakteriologische Diagnostik, 1. Aufl. 1896.

als Hilfswissenschaft der Medizin aus dem Gebiete der Botanik oder als Sondergebiet der Gesamtmedizin auffaßt, die elementaren Grundforderungen der Naturwissenschaften können auch von medizinischen Bakteriologen nicht außer acht gelassen werden.

Neben der Benennung der Bakterien ist ihre *Klassifizierung*, ihre Einordnung in ein bestimmtes System eine weitere wichtige Voraussetzung des Fortschrittes auch in diesem Teile der Naturwissenschaft. Welch große praktische Bedeutung rein systematische Arbeiten der Bakteriologen unmittelbar für die Medizin haben können, geht z. B. aus den Untersuchungen von ALICE EVANS hervor, durch deren systematische Studien der Nachweis erbracht wurde, daß die bisher im System weit voneinander eingeordneten Erreger des Maltafiebers und des infektiösen Abortus der Rinder einander so nahe verwandt sind, daß manche Bakteriologen sie für identisch halten. Diese Feststellung der nahen Verwandtschaft erst hat die ausgedehnten klinischen Untersuchungen veranlaßt, die dann zur Entdeckung der neuen Zoonose des undulierenden Fiebers des Menschen geführt haben. BREED bezweifelt, daß jemand mit Erfolg die These bestreiten könne, daß der Wert von über ein Viertel der bakteriologischen Arbeiten dadurch stark beeinträchtigt ist, daß die betreffenden Verfasser der Veröffentlichungen es nicht für nötig erachteten, die systematischen Beziehungen der untersuchten Mikroorganismen aufzuklären.

Mit diesen kurzen Anführungen sei zunächst die Bedeutung der Nomenklaturregeln und der Systematik für die medizinische Bakteriologie kurz gekennzeichnet.

I. Die Nomenklaturregeln.

1. Entwicklung der Regeln.

Seit LINNÉs grundlegenden systematischen Arbeiten ist die Notwendigkeit, bei der Benennung von Lebewesen nach besonderen Grundsätzen zu verfahren, in steigendem Maße als unentbehrlich erkannt worden. Die *Festlegung solcher Regeln* ist einer der hauptsächlichen Beratungsgegenstände internationaler Kongresse der Botanik und Zoologie gewesen. Wenn auch die Bestimmungen über die Benennung der Pflanzen und Tiere in einzelnen Punkten nicht allen Erfordernissen entsprechen, so sind doch die Regeln der Nomenklatur so weit ausgearbeitet und namentlich durch internationale Vereinbarungen der Botaniker und Zoologen so allgemein anerkannt, daß die Namensgebung lebender Wesen im großen und ganzen reibungslos verläuft.

Es besteht wohl auch kaum eine Meinungsdivergenz darüber, daß die für die Benennung der Pflanzen aufgestellten Regeln auch für die primitivsten Gruppen des Regnum plantarum, für die Bakterien, gültig sind. Während LINNÉ noch eine große Anzahl Gruppen primitiver Pflanzen unter „Chaos“ zusammenfaßte, ist heute unter Anwendung der für die morphologisch gut gekennzeichneten Lebewesen geschaffenen Regeln bereits eine starke Gruppeneinteilung auch der Bakterien erfolgreich durchgeführt worden. In der neueren Zeit sind nun Bestrebungen aufgetaucht und bereits teilweise verwirklicht worden, das alte dritte Regnum der Protisten HÄCKELs neben dem der Pflanzen und Tiere wieder einzuführen, d. h. die Mikroorganismen aus dem Tier- und Pflanzenreich herauszunehmen und sie unter das neuzuschaffende Gebiet Mikrobiologie zu stellen.

Daß die Abgrenzung dieses Gebietes gegenüber dem Tierreich und Pflanzenreich sehr viel einfacher ist als die zwischen Tier- und Pflanzenreich, kann schon deshalb kaum erwartet werden, weil dann 2 Grenzen festgelegt werden müssen. Hinsichtlich der systematischen Belange der Mikroorganismen ist zuzugeben, daß die Möglichkeit besteht, daß eine regelrecht benannte Pflanze und ein regelrecht benanntes Tier denselben Namen haben kann und daß eine derartige Gleichnamigkeit bei den morphologisch wenig differenzierten Mikroorganismen zu Verwirrung Anlaß geben kann. Solange eine derartige Abtrennung jedoch nicht allgemein anerkannt ist und durch einen internationalen mikrobiologischen Kongreß für dieses Gebiet Nomenklaturregeln nicht aufgestellt sind, gelten für die Namensgebung der Bakterien die Regeln der botanischen Nomenklatur. Ohne für oder gegen eine solche Abtrennung der Mikrobiologie von der Botanik und Zoologie Stellung nehmen zu wollen, sei hervorgehoben, daß die Systematik und Benennung der Bakterien im Rahmen der botanischen Regeln mit geringen Abänderungen und Ergänzungen durchführbar erscheint, wie dies ja auch bereits jetzt seit vielen Jahren ohne solche Änderungen geschehen ist. Auch besondere Benennungsregeln für Mikroorganismen werden sich an die erprobten Regeln der Zoologie und Botanik anlehnen müssen. Daß die internationalen botanischen Kongresse bisher auch die niedersten Pflanzen zu ihrem Arbeitsgebiete gerechnet haben, geht schon daraus hervor, daß sie sich bei mehreren Gelegenheiten mit den besonderen Verhältnissen dieser niedersten Pflanzen beschäftigt haben. Artikel 9 der botanischen Nomenklaturregeln, in dem ausdrücklich die Anwendung seiner Regeln auf alle Klassen des *Regnum plantarum* angegeben ist, stellt besondere Vereinbarungen für fossile und gefäßlose Pflanzen in Aussicht. Solche besondere Vereinbarungen zu treffen, war für den für 1915 geplanten internationalen botanischen Kongreß in London vorgesehen, der jedoch „für alle Abteilungen des Pflanzenreiches“, also auch für die Bakterien gelten, nicht zusammengetreten ist, und ist auf dem 1. Internationalen Mikrobiologenkongreß in Paris (1930) erneut angeregt worden. Den im Anhang I (S. 676) wiedergegebenen Beschlüssen dieses Kongresses ist der 5. Internationale botanische Kongreß (Cambridge 1930) beigetreten (vgl. Anhang I) und hat sich zur Mitarbeit mit dem Nomenklaturausschuß des Internationalen Mikrobiologenkongresses bereit erklärt. Danach steht nun zu erwarten, daß der 2. Internationale Mikrobiologenkongreß, der 1933 in Berlin zusammentreten soll, sich mit dieser Frage beschäftigen wird. Wahrscheinlich wird dort auch zu der Frage Stellung genommen werden, *welcher Zeitpunkt als Ausgangspunkt für die Gültigkeit der Nomenklaturregeln hinsichtlich dieser niedersten Pflanzen angenommen werden soll*. Weiterhin dürfte sich auch eine *Vereinbarung über die Nomina conservanda*, namentlich über die aus der Zeit vor dem dann endgültig vereinbarten Ausgangspunkte der Gültigkeit der Benennungsregeln beizubehaltenden Namen notwendig machen.

Abgesehen von diesen der Zukunft vorbehaltenen ergänzenden Sonderbestimmungen über die Benennung der Bakterien haben die *botanischen Nomenklaturregeln gegenwärtig allein volle Gültigkeit*, ohne daß besondere Bestimmungen für die Bakterien allgemein oder hinsichtlich des zeitlichen Beginnes der Wirksamkeit der Benennungsregeln für Bakterien bisher international bindend vereinbart worden wären (vgl. Anhang I, Nr. 6 und Anhang II, Art. 19). BUCHANAN (4. Internationaler botanischer Kongreß, Ithaka 1926) bezeichnet es als höchst

unglücklich, wenn die Bakteriologen auf einem besonderen Kodex für Bakterien allein bestehen würden; die Sonderzwecke der bakteriologischen Nomenklatur sollten durch Sonderbestimmungen der botanischen Nomenklaturregeln zu erreichen versucht werden.

Jener durch den Ausfall des Londoner Kongresses bedingte Mangel war allenthalben von Bakteriologen als schwerer Mißstand empfunden worden und hatte zur Ausarbeitung von *Ergänzungen durch nationale Bakteriologengesellschaften* und zur *Entstehung von Üblichkeiten* geführt, die jedoch der internationalen Zustimmung entbehrten und, soweit ihnen gültige Bestimmungen des botanischen Kodex entgegenstehen, als unberechtigt angesehen werden müssen. Die Schwierigkeiten, denen ein späterer Kongreß, der die besonderen Fragen der Bakterienbenennung regeln soll, gegenüberstehen wird, werden um so größer sein, je länger dieser hinausgeschoben wird; sie werden aber namentlich dadurch um so mehr erschwert, je mehr von Bakteriologen gegen die grundlegenden Bestimmungen des botanischen Kodex, die auch bei besonderen Abmachungen hinsichtlich der Bakterien einer Änderung nicht unterliegen werden, verstoßen wird.

Die gegenwärtig gültigen botanischen Nomenklaturregeln sind vom *Internationalen botanischen Kongreß in Cambridge* (1930) angenommen worden. Von den Ergänzungen des botanischen Kodex, die nationale Bakteriologengesellschaften vereinbart haben, sind namentlich die *Vorschläge der Gesellschaft der amerikanischen Bakteriologen* zu nennen. Diese Vorschläge stützen sich in wesentlichen Punkten auf einen Entwurf der *botanischen Gesellschaft von Amerika* für eine Ergänzung des internationalen botanischen Kodex. Sie sind zum größten Teile durch die in Cambridge (1930) gefaßten Beschlüsse international anerkannt worden.

2. Die botanischen Nomenklaturregeln.

a) Allgemeine Grundsätze.

Die botanischen Nomenklaturregeln unterscheiden zwischen *Grundsätzen, Regeln* und *Empfehlungen*. „Die *Grundsätze* (Art. 1—9, 10—14, 15—18) stellen die leitenden Gesichtspunkte dar, die bei der Aufstellung von Regeln und Empfehlungen maßgebend sind.“ Die *Regeln* sollen „einerseits Ordnung in die aus der Vergangenheit überkommene Nomenklatur“ bringen, „andererseits der Nomenklatur der Zukunft den Weg weisen; sie haben stets rückwirkende Kraft, d. h. Namen und Formen der Nomenklatur, die einer Regel widersprechen, können nicht beibehalten werden“. Die *Empfehlungen* beziehen sich auf Punkte sekundärer Natur; „Namen und Formen, die einer Empfehlung widersprechen, kann man nicht als nachahmenswerte Vorbilder ansehen, sie können jedoch nicht verworfen werden“.

Als die *wichtigsten Grundsätze* sind zu nennen: „Es ist nach Beständigkeit in den Benennungen zu trachten; Ausdrucksformen, die zu irrtümlichen Auffassungen oder falschen Deutungen Veranlassung geben können oder geeignete sind, Verwirrung in der Wissenschaft zu stiften, müssen vermieden oder verworfen werden.“ Jede unnütze Aufstellung von Namen ist zu vermeiden. „Sonstige Gesichtspunkte, wie grammatikalische Richtigkeit, Regelmäßigkeit oder Wohlklang der Namen, mehr oder weniger allgemein verbreiteter Gebrauch,

Rücksicht auf Personen usw. sind von verhältnismäßig nebensächlicher Bedeutung“ (Art. 4).

Die *botanischen* Nomenklaturregeln sind von *denen der Zoologie unabhängig* (Art. 6), was z. B. die Verwendung gleicher Namen im Tier- und Pflanzenreich ermöglicht.

Alle Namen sind in lateinischer Sprache zu geben (Art. 7). Es bedeutet also die Schreibweise Streptokokkus einen Vulgärnamen, der in Verbindung mit einem Epitheton speciale nicht verwendet werden darf, wenigstens nicht dann, wenn damit eine bestimmte Art wissenschaftlich bezeichnet werden soll.

Selbstverständlich haben diese Regeln kein Organ hinter sich, das ihre Durchführung erzwingen kann, aber sie sind vereinbart worden, um die Naturwissenschaften davor zu retten, ein Wirrwarr von Namen zu werden; um dies zu erreichen, sollten Namen, die entgegen diesen Regeln gegeben werden, wissenschaftlich nicht benützt werden.

Die Wissenschaft kennt für *jede Pflanzengruppe* nur *eine gültige Bezeichnung*, und zwar ist dies *in jedem Falle die älteste*, wenn diese den Regeln der Nomenklatur entspricht (Art. 15). Wenn man eine Gruppe mit einem Namen belegt, so will man damit durchaus nicht etwas über die Merkmale oder die Geschichte dieser Gruppe aussagen, „sondern der Name soll nur ein *Verständigungsmittel sein für den Fall, daß von der Gruppe die Rede ist*“ (Art. 16). „Niemand darf *einen Namen* oder eine Kombination von Namen *ändern*, wenn er nicht dafür die triftigsten, auf eingehende Sachkenntnis gestützten Gründe hat, oder sich genötigt sieht, eine regelwidrige Benennung abzuschaffen“ (Art. 17).

Diese grundsätzlichen Artikel 15—17 sind wohl diejenigen, gegen die am allermeisten verstoßen wird. Nicht selten wird ein regelrecht gegebener Name als nicht zutreffend, als das Wesen der Krankheit nicht erkennen lassend bezeichnet, um dann dem betreffenden Bacterium einen zweiten — nach Ansicht des Namensgebers besser geeigneten — Namen zu geben. Nur selten wird dabei der Ehrgeiz des betreffenden Autors, vielmehr fast stets eine völlige Verkennung des Zweckes der Benennung eine Rolle spielen. Der *Wunsch* BITTERS, daß „unsere krankheitserregenden Bakterien, soweit sie trennbar sind, den Namen der Krankheit tragen sollen, die sie hervorrufen“, *mag berechtigt sein*; er findet auch in Empfehlungen des botanischen Kodex Ausdruck (Empf. VIII), wonach der Artname im allgemeinen einen gewissen Hinweis auf das Aussehen, den Charakter, die Herkunft, die Geschichte oder die Eigenschaften der Art geben soll. *Vollkommen regelwidrig wäre es* jedoch, etwa ein regelrecht benanntes Bacterium oder eine regelrecht benannte Gruppe höheren Ranges umzubenennen, weil dieser Empfehlung nicht nachgekommen wurde oder weil durch weitere Forschung festgestellt wurde, daß die im Artnamen ausgedrückte Eigenschaft nicht zu Recht besteht.

Es ist also der regelrechte Name eines Bacteriums ebenso unveränderlich wie der Name einer standesamtlich eingetragenen Person unveränderlich ist. Wie es Menschen gibt, die Bäcker heißen und Schneider sind, so kann es Bakterien geben, die die Artbezeichnung pneumoniae tragen und Erreger von Nierenentzündungen sind. Auch schließt der Name Streptococcus agalactiae nicht aus, daß andere Streptokokkenarten ebenfalls Agalaktie verursachen können, wie dies MINETT¹

¹ MINETT: Les mastites de la vache. Office Internationale des epizooties, 30. 1932.

anzunehmen geneigt ist. Es mag dies Klinikern große Schwierigkeiten bereiten; noch größere bereitet es ihnen sicherlich, in gewissen Zwischenräumen immer wieder neue Namen für alte Bekannte lesen zu sollen. Wenn weiterhin z. B. der Name *Bacterium paratyphi vituli* *deswegen* abgelehnt wird (ELKELES), weil der Kälberparatyphus eine vom menschlichen Paratyphus verschiedene Pathogenese und pathologische Anatomie hat, so ist *diese Begründung* durch die für die Benennung allein gültigen Regeln nicht gerechtfertigt. Wenn endlich vorgeschlagen wird (ELKELES)¹, daß eine Einigung über die Benennung der einzelnen Untergruppen der Paratyphusgruppe von einer Zustimmung derjenigen abhängig gemacht werden soll, die die bisherigen Namen gegeben haben, so werden auch hier die Regeln des Kodex übersehen; der Name eines einmal benannten Bacteriums *kann auch von dem Namensgeber nicht mehr geändert* werden, außer wenn er regelwidrig war.

Während für die Gefäßpflanzen der *Ausgangspunkt für die Nomenklatur* LINNÉs *Species plantarum* vom Jahre 1753 ist (Art. 19), ist ein Zeitpunkt für den Beginn der Nomenklatur bei den Bakterien noch nicht endgültig festgelegt. Umstritten sind in der Hauptsache 2 Vorschläge für den Beginn der Nomenklatur bei den Bakterien; teils soll COHNs Untersuchungen über Bakterien (1870—76), teils ZOPFS. Die Spaltpilze, 3. Aufl. 1885 als Ausgangspunkt für die Nomenklatur gelten. Wie bereits eingangs erwähnt, ist eine internationale Einigung bisher nicht erreicht. Die amerikanischen Bakteriologen befürworten namentlich den letzten Vorschlag, weil nach ihrer Ansicht der Beginn der Nomenklatur zeitlich unbedingt nach der Einführung fester Nährböden in die Bakteriologie gelegen sein sollte; vor dieser Zeit sei die Gewähr, daß der Beschreibung der Bakterien tatsächlich Reinkulturen zugrunde gelegen haben, unsicher. Nach eingehender Erörterung aller Umstände hat BUCHANAN den auf dem 4. Internationalen botanischen Kongreß in Ithaka (1926) anwesenden Bakteriologen empfohlen, das Jahr 1753 als Ausgangspunkt der Bakteriennomenklatur anzunehmen. Auch BREED hält diesen Zeitpunkt für den richtigen. Der 1. Internationale Mikrobiologenkongreß (Paris 1930) hat sich dieser Ansicht angeschlossen, ohne jedoch diesen Zeitpunkt bindend festzulegen.

Während für die höheren Pflanzen eine umfangreiche *Liste von Nomina conservanda* festgelegt ist, fehlt bisher jede internationale Vereinbarung über *Nomina conservanda* bei den Bakterien. Wenn es sich bei den beizubehaltenden Namen der höheren Pflanzen gemäß den im Art. 20 angegebenen Grundsätzen um jüngere Namen handelt, die vor den alten der Ausgangswerke den Vorrang haben sollen, so dürfte — wenn ein erheblich jüngerer Zeitpunkt als 1753 vereinbart würde — bei der Festlegung der *Nomina conservanda* für Bakterien eine große Reihe von Namen zu vereinbaren sein, die aus der Zeit vor den oben genannten Anfangswerken der Nomenklatur stammen. Die *Gesellschaft Amerikanischer Bakteriologen* hat am 29. Dezember 1919 folgende Gattungsnamen als *Nomina generica conservanda* angenommen: *Acetobacter* FUHRMANN, *Actino-*

¹ Wie namentlich auch aus dem von ELKELES zitierten Briefwechsel mit HEIM hervorgeht, kennt ELKELES die Regeln der Nomenklatur, wendet sie aber aus bestimmten, später noch zu erörternden Gründen absichtlich nicht an; allgemein sei betont, daß durch die Anziehung der Beispiele die betreffenden Arbeiten — außer hinsichtlich der Namensgebung — unberührt bleiben; nur der Einfachheit halber habe ich mich auf wenige Arbeiten beschränkt; Beispiele gibt es in Unmassen!

myces HARZ, Bacillus COHN, Bacterium EHRENBERG¹, Chromobacterium BERGONZONI, Clostridium PRAZMOWSKI, Erythrobacillus FORTINEAU², Leptotrichia TREVISAN, Leuconostoc VAN TIEGHEM, Micrococcus COHN, Rhizobium FRANK, Sarcina GOODSIR, Spirillum EHRENBERG, Staphylococcus ROSENBAACH, Streptococcus ROSENBAACH, Vibrio MÜLLER.

b) Die Bezeichnungsweise der Pflanzengruppen.

a) Rangordnung der Gruppen.

Die Einteilung des Pflanzenreiches geschieht nach einem bestimmten Schema, das von oben beginnend folgende Gruppenbezeichnungen führt: *Regnum vegetabile*, *Divisio*, *Subdivisio*, *Classis*, *Subclassis*, *Ordo*, *Subordo*, *Familia*, *Subfamilia*, *Tribus*, *Subtribus*, *Genus*, *Subgenus*, *Sectio*, *Subsectio*, *Series*, *Subseries*, *Species*, *Subspecies*, *Varietas*, *Subvarietas*, *Forma*, *Forma specialis*, *Individuum*. Jedes Individuum, jede *Forma*, *Varietas*, jedes *Genus*, usw. muß zu einer der in Sperrdruck angeführten übergeordneten Gruppe gehören. Die nicht in Sperrdruck angeführten Gruppen sind nach Bedarf zu verwenden. Die *Forma specialis* ist besonders für Parasiten geschaffen worden; empfohlen wird ihre Verwendung bei Anpassungsformen an bestimmte Wirte, die im Genitiv beizufügen sind.

Nomenklatur der einzelnen Gruppen.

Die Bezeichnungen der Ordnungen und untergeordneten Gruppen soll so beschaffen sein, daß zu erkennen ist, zu welcher Gruppe sie gehören. Ordines tragen den Stamm einer ihrer Hauptfamilien mit der Endung -ales (z. B. Actinomycetales), Subordines mit der Endung -ineae *Familiae* den Stamm einer ihrer Gattungen mit der Endung -aceae (z. B. Bacillaceae, Coccaceae als *Nomen conserv.*³), *Subfamiliae* mit der Endung -oideae, (z. B. Bacilloideae), *Tribus* mit der Endung -eae (z. B. Bacterieae), *Subtribus* mit der Endung -inae (z. B. Bacillinae⁴). *Genusnamen* sind Substantiva (oder — nicht empfehlenswert! — substantivierte Adjektiva), die willkürlich gewählt werden können. Es ist also u. a. nicht berechtigt, sie mit der Begründung zu ändern, daß sie nicht gemäß den Regeln der lateinischen Grammatik gebildet seien⁵. In besonderen Empfehlungen sind Muster zur Bildung von Gattungsnamen aufgeführt. Gattungsnamen werden stets mit großem Anfangsbuchstaben geschrieben. Allgemein

¹ Bacterium als Genusname ist inzwischen von den meisten amerikanischen Bakteriologen aufgegeben worden; an seine Stelle sind eine größere Anzahl neuer Gattungen getreten; hierauf wird später noch zurückgekommen.

² Nach BERGEY (3. Aufl.) ist dieser Gattungsname ungültig, weil die von FORTINEAU angegebene Typenspecies kein Vertreter der Gattung ist. An seine Stelle rückt deshalb der ältere Gattungsname *Serratia* BIZIO 1823.

³ Die Benennung von Gruppen oberhalb der Familie geht nach Empfehlungen, von der Familie an nach Regeln; da es keine Gattung *Coccus* gibt, ist auch ein Familienname *Coccaeae* regelwidrig, er kann nur als *Nomen conservandum* bestehen; PRIBRAM bildet richtig die Familie *Micrococcaceae* mit dem gleichen Umfange wie *Coccaeae*.

⁴ Nicht, wie PRIBRAM irrtümlich schreibt, *Bacillinae* usw.

⁵ Ja selbst Druckfehler können zu Schwierigkeiten führen; das schöne rosa blühende Männerherz ist in der ersten Veröffentlichung durch einen Druckfehler als *Dicylra* benannt worden, sollte aber *Dicentra* heißen; daß es ein Druckfehler war, ist erst später festgestellt worden; in den meisten botanischen Werken wird es als *Dicylra* (auch als *Dielytra*) geführt, und auch HEGI schreibt noch vorsichtig „*Dicentra* (*Dicylra*) *spectabilis* (L.) D.C.“

wird empfohlen, Gattungsnamen zu vermeiden, die lang oder schwer auszusprechen sind, die Homonyme (vgl. Anhang II, Art. 51 bis) sind, usw. Die Unterteilungen der Genera sollen wenn möglich durch Vorsetzen der Silbe Eu- (griechischem Stamme) oder Anhängen der Silben -astrum, -ella gebildet werden; andere Vorsätze und Anhänge sind zulässig. Möglich ist die Bezeichnung einer Art durch Angabe des Genusnamens, des Sectionnamens in () und des Species-epithetons.

Jede *Species* wird durch den *Gattungsnamen und das Artepitheton* benannt, so daß stets 2 Namen eine Art bezeichnen (*binäre Benennung*). Artepitheta, die von Personen oder Ländern abgeleitet sind, werden im Genitiv oder als Adjektiv verwendet. Artepitheta werden im allgemeinen mit kleinem Anfangsbuchstaben, nur die von einem Personen- oder Gattungsnamen abgeleiteten (sowohl Genitive als auch Adjektive) mit großem Anfangsbuchstaben geschrieben. Auch hier werden Empfehlungen für die Bildung von Artepitheta beigefügt. Auch hier wird empfohlen Homonyme nicht zu verwenden. Artepitheta dürfen nicht in derselben Gattung zweimal vorkommen, wohl aber können Artepitheta in verschiedenen Gattungen die gleichen sein (*Streptococcus pyogenes*, *Micrococcus pyogenes*, *Bacillus pyogenes*).

Die Epitheta der *Subspecies* und *Varietates* werden wie die Speciesepitheta gebildet und folgen diesen in der natürlichen Rangfolge. Das gleiche gilt für Subvarietäten, Formen oder geringere, vielfach vorübergehende bei wilden Pflanzen vorkommenden Modifikationen. Unterarten einer Art, sowie Varietäten, Untervarietäten oder Formen einer Art, auch wenn sie verschiedenen Unterarten usw. angehören, dürfen nicht denselben Namen führen (Art. 29); Unterabteilungen einer Art dürfen nicht binär benannt werden, sondern müssen mindestens dreinamig (ternär) sein.

β) Akt der Namensgebung.

Der eigentliche *Akt der Namensgebung* geschieht durch die *Veröffentlichung des Namens*, die durch den öffentlichen Verkauf oder die allgemeine Verteilung von Druckschriften an öffentliche botanische Institute bewirkt wird. Eine Mitteilung in einer öffentlichen Versammlung oder Befestigung von Namensschildern in Sammlungen, die der Öffentlichkeit zugänglich sind, stellen eine Veröffentlichung nicht dar (vgl. Art. 35). In den Regeln ist vorgesehen, daß die Veröffentlichung nur gültig sein soll, wenn sie von einer Diagnose in *lateinischer Sprache* begleitet ist (Art. 36). Über diese Vorschrift haben sich auch die Botaniker seither nicht selten hinweggesetzt; die *Gesellschaft amerikanischer Bakteriologen*, die sonst den botanischen Kodex voll übernommen hatte, hatte diesen Artikel der botanischen Nomenklaturregeln ausdrücklich nicht angenommen und beschlossen, *an Stelle von Lateinisch auch eine Diagnose in Französisch, Englisch oder Deutsch als gültig anzusehen*. Durch die in Cambridge bewirkte Änderung der Regeln sind die Bakterien von dem Zwange einer lateinischen Diagnose ausgenommen (Anhang II, Art. 36). Eine *Veröffentlichung ist ungültig*, wenn der Name in einem Werke aufgeführt wird, ohne daß dem Namen eine Diagnose oder ein Hinweis auf eine frühere Beschreibung beigegeben ist (nomen nudum). Dies gilt sowohl für Artnamen und ihre Untergruppen als auch für Gattungsnamen und Namen von Gruppen höheren Ranges (Art. 37—38 quater). Es

genügt weder die Anführung in der Synonymie noch die nur gelegentliche Erwähnung eines Namens, um ihm den Anspruch auf gültige Veröffentlichung zu verleihen. Eine neue Gattung oder eine Gruppe oberhalb der Gattung ist nicht in ausreichender Weise gekennzeichnet durch die Angabe, daß diese oder jene Arten bzw. diese oder jene Gattungen zu ihr gehören und eine solche Veröffentlichung ist nicht gültig. Als Datum eines Namens gilt das seiner wirksamen Veröffentlichung.

Daß auch über diese Bestimmungen des botanischen Kodex Unsicherheit herrscht, sei an folgendem Beispiel kurz erläutert. Im Anfang 1932 wurde kurz nacheinander das bisher als „DAMMANN-FREESEScher Bacillus der Schafmastitis“ bekannte Bacterium von H. HAUPT mit Bacterium ovinum, von MIESSNER und SCHOOP als Bacterium mastitidis bezeichnet. Die Veröffentlichung der letztgenannten zitiert bereits die Angaben des erstgenannten. HAUPT stellte fest, daß Bacterium ovinum allein berechtigt ist, weil es der zuerst veröffentlichte Name sei. MIESSNER und SCHOOP erwidern, daß eine Veröffentlichung durch sie bereits früher geschehen sei, und zwar Ende 1931 durch Verteilung einer Tafel an eine größere Anzahl von Tierärzten gelegentlich von Kursen. Die Tafel stellt eine Übersicht über die im Hygienischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover übliche Systematik dar, in der unter „B. Streptotricheen, Trichomyceten, Actinomyceten (innere Struktur und Verzweigung)“ neben „Bacterium tuberculosis“, „Bacterium paratuberculosis“, „Bacterium bovis renale“, „Bacterium pseudotuberculosis ovis“, „Bacterium mallei“, „Bacterium abortus infectiosi BANG (Brucella)“, „Bacterium melitense (Brucella)“, „Corynebacterium (pyogenes) equi“, „Actinomyces bovis“, „Leptothrix“, „Bacterium necrophorum“ usw. auch „Bacterium mastitidis DAMMANN-FREESE“, aufgeführt ist. Abgesehen davon, daß eine Verteilung einer solchen Tafel an Personen, die dem Fache der Bakteriologie relativ fern stehen, eine Veröffentlichung im Sinne des Art. 35 nicht sein kann, würde, selbst bei Anerkenntnis dieser Art der Veröffentlichung der Name nach Art. 37 und 38 quater als ohne Diagnose veröffentlicht ungültig sein. Die Beisetzung der Namen „DAMMANN-FREESE“ bedeutet nomenklatorisch, daß diese Autoren ein Bacterium „mastitidis“ benannt haben, was tatsächlich *nicht* der Fall ist. Nach den botanischen Nomenklaturregeln hat also der Name Bacterium ovinum HAUPT 1932 vor dem Namen Bacterium mastitidis MIESSNER und SCHOOP 1932 den Vorrang. Auch hier sei betont, daß ähnliche Beispiele aus der bakteriologischen Literatur in großer Anzahl beigebracht werden können.

γ) Kennzeichnung der Gruppen.

Um den Namen zu kennzeichnen soll dem Gruppennamen oder Zusammenstellungen von Namen jeweils der Autor folgen, der diesen Namen gegeben hat. Hierbei ist besonders zu betonen, daß der Autor, der die Art oder die Gruppe zuerst beschrieben, aber nicht benannt hat, nicht aufzuführen ist. Selbst bei wesentlicher Änderung der Umgrenzung der Gruppe, der Art usw. ist der Autor zu nennen, der den Namen ursprünglich gab; man füge aber em (-endavit), pro parte usw. und den Namen dessen bei, der die Änderung bewirkte; es soll aus dem vollen Namen hervorgehen, daß der Inhalt des Namens wesentlich anders ist, als ursprünglich (z. B. Bacterium COHN em. HUEPPE).

Bei *Überführung einer Art* in eine andere Gattung oder einer Varietas in eine andere Art usw., ist der Autor zu nennen, der dies ausgeführt hat; es *kann* der Autor, der den ursprünglichen Namen gegeben hat, in Klammer () vorausgesetzt werden. Wenn ein Genus in mehrere neue Genera *aufgeteilt* wird, so muß der Name des ursprünglichen Genus beibehalten und einem der neuen Hauptgenera gegeben werden. Wenn zwei Gruppen vereinigt werden, so hat diese den Namen der ältesten zu führen. Bei der Überführung einer Art in eine andere Gattung muß der ursprüngliche Artname beibehalten werden, wenn nicht in der neuen Gattung bereits dieser Name vorhanden ist. Bei sonstigen Änderungen ist sinngemäß zu verfahren (Näheres, namentlich im Hinblick auf die jetzt regelgemäßen Typen s. Text der Regeln, Art. 44—49, vgl. S. 681 und 682).

δ) Abändern und Verwerfen von Namen.

Von der größten Bedeutung sind namentlich die *Vorschriften über das Verwerfen, Ersetzen und Abändern der Namen*; das ist nur in ganz bestimmten Fällen gestattet. *Niemand ist berechtigt, einen Namen* (oder eine Kombination von Namen) *zu verwerfen, abzuändern, oder durch einen anderen zu ersetzen* auf den Vorwand hin, daß er *schlecht gewählt, daß er nicht angenehm, daß ein anderer besser oder bekannter* sei.

Gegen diesen *Artikel 50* ist wohl in der medizinischen Bakteriologie am allermeisten verstoßen worden. Beispiele sind aus früherer oder neuester Zeit jedem Bakteriologen geläufig.

Niemand sollte einen Namen anerkennen, wenn er für eine bereits regelrecht benannte Gruppe vorgeschlagen wird, oder wenn er bereits der Benennung einer anderen Gruppe dient oder wenn er eine Gruppe bezeichnet, die ganz unzusammenhängende Bestandteile umfaßt oder wenn er dauernd zu Verwirrungen und Irrtümern Anlaß gibt oder endlich wenn die Regeln der Veröffentlichung oder der Abänderung der Namen bei Gruppenänderungen nicht eingehalten sind. Von Bedeutung ist für die Bakteriologie namentlich der Hinweis auf die *dauernde Verursachung von Irrtum und Verwirrung*, die durch Namen verschiedener Bedeutung (Nomina ambigua), durch Namen, die nach Beobachtungen an Mischkulturen angegeben sind (Nomina confusa), und endlich durch Namen, deren Gruppenbegrenzung überhaupt unsicher ist (Nomina dubia), bedingt ist; in solchen Fällen ist der Name zu verwerfen.

Der *Name einer Gruppe oberhalb der Gattung* ist durch *einen anderen Namen zu ersetzen*, wenn er von dem Namen einer Gattung abgeleitet ist, die nachweislich nicht zu der betreffenden Gruppe gehört. Werden *Gruppen unterhalb der Gattung* oder *eine Art* in eine andere Gattung überführt, so werden die Namen jener Gruppen oder das spezifische Epitheton durch einen anderen Namen dann ersetzt, wenn in der neuen Gattung die alten Namen bereits vertreten sind; bei Unterteilungen der Art ist entsprechend zu verfahren; *an die Stelle des alten Namens* tritt zunächst *der nächstälteste* und nur bei dessen Fehlen ein neuer.

Aus dem kurzen Überblick über die botanischen Nomenklaturregeln geht namentlich hervor, daß der *einmal regelrecht gegebene Name eines Bacterium im allgemeinen unabänderlich* ist. Die Schwierigkeiten in der Bakteriologie, die aus der Nichtberücksichtigung dieses ersten Grundsatzes hervorgehen, sind so außerordentlich groß, daß es sehr notwendig erscheint, in Zukunft diese Regeln allenthalben einzuhalten. Es verursacht Verwirrung, wenn bei jeder Bearbeitung einer Bakteriengruppe eine Umbenennung der Arten erfolgt oder wenn sogar bei jeder Neubeschreibung einer bereits ausreichend beschriebenen und regel-

recht benannten Art wegen der Feststellung einer neuen Eigenschaft, die dem betreffenden Autor besonders wichtig erscheint, eine Umbenennung vorgenommen wird. Derartige Namen sollten sehr kritisch betrachtet werden, und wenn auch nur ein geringer Zweifel in ihrer Berechtigung besteht, wissenschaftlich nicht verwendet werden. Da die *systematischen Einteilungen* mit dem *Fortschritte der Erkenntnisse sich ändern müssen*, werden *allein schon Namensänderungen* entsprechend den Umgruppierungen in andere Genera usw. *in reichlichem Maße erforderlich, so daß eine regelwidrige Umbenennung um so schwerer empfunden wird.*

Anhang.

Anhangsweise sei hier noch eine *wertvolle Ergänzung der Nomenklaturregeln der Botanik* angeführt.

Auf dem Botanischen Kongreß in Brüssel (1910) war die *Empfehlung XVIII des Artikels 39* dahin ergänzt worden, daß man bei *Aufstellung neuer Gruppen* jeweils die *Untergruppe* angeben möge, die man *als den Typus der neuen Gruppe* ansieht, also den Gattungstyp einer Familie, den Arttyp einer Gattung, den Varietäten- oder Exemplartyp einer Art. *Diese Empfehlung* ist zunächst von der Botanischen Gesellschaft und anschließend auch von der Gesellschaft Amerikanischer Bakteriologen *als Regel vorgeschlagen* worden. Die Annahme dieser Bestimmung als Regel erleichtert die Kennzeichnung der Gruppen und ist namentlich auch bei der Bewertung älterer Beschreibungen von großer Bedeutung. Ist z. B. einer älteren Gattung eine wohl beschriebene, jeder Zeit wieder erkennbare Art beigelegt, so ist die Gattung für alle Zeiten, wenigstens so lange als diese Art existiert, gekennzeichnet. *Der nomenklatorische Typ einer Art ist das Exemplar oder das bedeutendste der Exemplare, auf dem die ursprüngliche Beschreibung beruht.* Ist nur ein Exemplar beschrieben oder ist ein Exemplar als Typus bezeichnet, so ist dieses der Typus der Art. Sind mehrere Exemplare beschrieben und keins als Typus bezeichnet, so soll das Typenexemplar nach der Beschreibung gewählt werden, oder es soll das abgebildete Exemplar, bzw. bei gleichzeitiger Zitierung früherer Beschreibungen, das vom Namensgeber beschriebene Exemplar sein. Das Vorhandensein der Originalpflanzen — nur der, auf denen die Beschreibung beruht — kann bei der Feststellung des Typus von Nutzen sein. *Die nomenklatorische Typenspecies einer Gattung ist die oder eine der Species, die bei der ursprünglichen Beschreibung der Gattung in sie eingeschlossen war.* Durch diese Typen ist bei der Teilung von Gruppen eine nomenklatorische Schwierigkeit fast ausgeschlossen, da die alten Namen mit ihren Typen gehen. Diese Typenkenzeichnung der Gruppen ist in Cambridge als Regel beschlossen worden; es sei auf Anhang II: Art. 16 bis, 45, 47, 51 ter, 51 quinques, Empf. XV ter, XVIII bis, ter, quater, XXVII, XXVIII verwiesen.

II. Die Systematik der Bakterien.

1. Grundsätze.

Während HALLIER und NÄGELI noch daran zweifelten, daß innerhalb der Bakterien überhaupt eine größere Anzahl Arten unterschieden werden könnten, haben bereits COHN und namentlich später R. KOCH mit seiner Lehre der Specificität der Infektionskrankheiten den Beweis erbracht, daß eine Klassifizierung der Bakterien möglich ist. Dabei besteht unleugbar eine gewisse Variation innerhalb einer Bakterienart und es kann auch zugegeben werden, daß die *Variationsbreite* bedeutend größer ist als im allgemeinen bei den Blütenpflanzen. Hierbei ist jedoch zu bedenken, daß die Anzahl der untersuchten Generationen und Individuen bei Bakterien außerordentlich viel größer ist als bei den Blütenpflanzen und daß möglicherweise bei Untersuchung einer ebenso großen Anzahl

von Generationen und Individuen auch die Variationsbreite der Arten unter den Blütenpflanzen sich erheblich vergrößern würde.

Systematische Einteilungen sollen möglichst *natürlich* sein. Dem Ideal der wirklich natürlichen, d. h. *phylogenetischen* Einteilung werden wir in Unkenntnis aller Entwicklungsstufen im ganzen belebten Naturreich nicht entsprechen können. Um zu einem entwicklungsgeschichtlichen System zu kommen, hat sich in der Botanik die Bestimmung des physiologisch-chemischen Verhaltens des *Sameneiweißes* bei den *Phanerogamen* nach den Untersuchungen von CARL MEZ und seiner Schule in der neueren Zeit durchgesetzt. Hierbei ist es von großem Interesse, daß einerseits das alte auf rein morphologischen Merkmalen aufgebaute System ENGLERS im großen und ganzen bestätigt werden konnte und daß sich andererseits auch bedeutsame Umstellungen auf Grund der serologischen Untersuchungen von CARL MEZ nötig gemacht haben. Um ein Beispiel zu nennen, sei erwähnt, daß die vielumstrittene phylogenetische Einheitlichkeit der Sympetales durch diese Untersuchungen als endgültig widerlegt gelten kann. An mehreren Stellen von HEGIS Flora von Mitteleuropa wird darauf hingewiesen, daß die physiologisch-chemische Beschaffenheit des Sameneiweißes der Blütenpflanzen deren Stellung im natürlichen System bestimmt. Damit ist der bisher vertretene Standpunkt, *nur morphologische Merkmale* als *gruppentrennend* anzusehen, in der Lehre der *Phanerogamen-systematik verlassen* worden. Immerhin war man mit den morphologischen Merkmalen einem natürlichen System, wenn die physiologisch-chemische Verwandtschaft der Sameneiweiße als Maßstab anerkannt wird, bereits sehr nahe gekommen.

Dem natürlichen System steht das *künstliche System* gegenüber, das namentlich bei der Bestimmung von Pflanzen eine große Bedeutung hat. Während die Einteilung für ein natürliches System möglichst alle Unterscheidungsmerkmale heranzieht, beschränkt sich das künstliche auf einzelne oder gar auf ein einziges, das zur schnellen Unterscheidung am geeignetsten erscheint. Ein *Bestimmungsschlüssel* kann ein künstliches, wird aber wohl niemals ein natürliches System als Grundlage haben.

Jede *Gruppierung von Lebewesen* ist *subjektiv* und *unterliegt dem jeweiligen Stande unseres Wissens*; jedes System ist demnach nur vorläufig und wird bei jedem Fortschritte des Wissens geändert werden müssen. Diese Tatsache ist es, die die von den Medizinern so unangenehm empfundenen Änderungen in der Benennung der tierischen und pflanzlichen Parasiten bedingt. So wurde z. B. der *Micrococcus melitensis* zum *Bacterium melitense* und neuerdings zur *Brucella melitensis*, nachdem dasselbe Bakterium eine kurze Zeit *Alcaligenes melitensis* benannt worden war.

Namentlich für die medizinische Bakteriologie wird vielfach der *Verwendungszweck* der *medizinischen spezifischen Diagnostik* in die Systematik hineingetragen. Es ist selbstverständlich, daß eine Systematik zweckmäßig sein soll; sie wird es ohne weiteres dadurch, daß der Mensch alles nur für sich erschafft. Von einem System der Bakterien ist jedoch zu fordern, daß es das gesamte Wissen über diese Pflanzengruppe umfaßt. Hierbei können manche Bakteriengruppen, z. B. für medizinische Zwecke die Gruppen der pathogenen und kommensalen Bakterien besonders ausführlich behandelt sein; die anderen Gruppen müssen aber — wenigstens in einem Hauptvertreter — auch in einem

für Mediziner bestimmten bakteriologischen System angedeutet sein. Das Gebiet der Bakteriologie ist bereits so groß geworden, daß im allgemeinen die medizinische Bakteriologie von der technischen (Gärungs- und Boden-) Bakteriologie getrennt behandelt wird, obwohl die Methoden beider Zweige einander fast gleich sind und sich immer mehr anzunähern scheinen.

2. Die gruppentrennenden Merkmale.

a) Allgemeines.

Regeln hinsichtlich der Abtrennung der Gruppen bestehen nicht. Der Artikel 13 der botanischen Nomenklaturregeln besagt, daß die Begrenzung der Gruppen bis zu einem gewissen Grade von *persönlichen Ansichten* und von *dem Stande der Wissenschaft* abhängt. Grundlegend ist zu sagen, daß alle Merkmale, die zur Gruppentrennung herangezogen werden, unveränderlich sein müssen (MIGULA 1897, S. 223). Zu berücksichtigen ist, daß Anpassung an extreme Bodenverhältnisse sowohl im Gesamthabitus als auch in einzelnen morphologischen und biologischen Merkmalen Abänderungen bedingen können. Bei den Bakterien kommt ebenfalls den äußeren Verhältnissen eine außerordentliche Bedeutung zu; wie die Gärtnerkunst von Phanerogamen Zwergformen hat züchten können, so können wir manche Bakterien dazu zwingen, unter bestimmten Bedingungen Kohlehydrate zu verwerten, die sie sonst nicht zu spalten vermögen. Durch hohe Zusätze von Salzen usw. zum Nährboden können wir Formbildungen veranlassen, die unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht aufzutreten pflegen. Es ist bei der Betrachtung der gruppentrennenden Merkmale von Bakterien stets zu beachten, daß wir die pathogenen wohl nie, die saprophytischen nur selten unter natürlichen Verhältnissen züchten können. Merkmale, die unter Einhaltung gleicher Versuchsbedingungen unveränderlich sind, können unter anderen Bedingungen sehr wechselnd sein. So vergären manche Bakterien bei Verwendung eines Grundnährbodens unveränderlich gewisse Kohlehydrate, die sie bei Verwendung eines anderen Nährbodens nicht zu spalten vermögen. Solche Merkmale können als gruppentrennend *mit der Einschränkung* angesehen werden, daß sie *stets unter den angegebenen Bedingungen* untersucht werden.

Auch morphologische Merkmale sind nicht absolut konstant; daß bestimmte morphologische Änderungen innerhalb eines Bakterienstammes auftreten können, ohne daß dadurch seine Zugehörigkeit zur Gruppe beeinträchtigt wird, ist durch die neueren Untersuchungen über die Dissoziation der Bakterien (LÖHNIS u. a.) erneut bestätigt worden. Hierbei ist es gleichgültig, wie die Erklärung für diese Dissoziation lautet, ob es sich tatsächlich um Stadien eines Entwicklungszyklus handelt oder nicht. Sollten solche Dissoziationen gesetzmäßig ablaufen, so könnten sogar die regelmäßigen Veränderungen ebenfalls als gruppentrennende Merkmale herangezogen werden.

Zu den Schwierigkeiten der Eingruppierung der Bakterien infolge ihrer Kleinheit und ihrer Variationsbreite kommt noch hinzu, daß *Vergleichsexemplare* nur *sehr schwer aufzubewahren* sind. Während man für fast alle Arten von größeren Lebewesen in Museen und Sammlungen Muster beibringen kann, versagt mit wenigen Ausnahmen dieses Verfahren bei den Bakterien. Gerade von den pathogenen Bakterien wissen wir, daß sie infolge der unnatürlichen Züchtung oft bereits nach wenigen Generationen bedeutsame charakteristische

Eigenschaften verlieren, so daß selbst ein dauerndes Fortzüchten unmittelbar vergleichbare Muster nicht gewährleistet. Am meisten entspricht dem Typenexemplar im botanischen Sinne der Abstich vom Originalstamm, der mit der Originalbeschreibung übereinstimmt. BUCHANAN (Ithaka 1926) empfiehlt, die Benennung eines Typenindividuums im gewöhnlichen botanischen Sinne in den Regeln der Bakteriennomenklatur nicht als notwendig vorzusehen.

Die gruppentrennenden Merkmale sind allgemein aus den *individuellen Merkmalen* herausgebildet worden. Individuen gleicher Merkmale bilden Arten, gleiche Merkmale von Arten bilden Gattungsmerkmale, gleiche Merkmale von Gattungen stellen die Familienmerkmale dar und so fort. Wenn auch die Begrenzung der Gruppen „von persönlichen Ansichten und dem Stande der Wissenschaft“ abhängt, so werden doch die *morphologischen* Merkmale im allgemeinen als sicherer gruppentrennend bewertet als die *biologischen*.

Dieser Streit ist wohl heute dahin entschieden, daß die Morphologie und Biologie eines Lebewesens in gleicher Weise durch die Erbmasse der Stammeltern bedingt sind, daß also ein grundlegender Unterschied zwischen beiden in Wirklichkeit nicht besteht. Für die Systematik sind morphologische Merkmale bequemer als biologische, weil jene durch einfache Besichtigung feststellbar sind, diese aber nur durch den Versuch (Züchtung, Gärversuch usw.) ermittelt werden können. Schon die Tatsache, daß die Eingruppierung eines Bakteriums in das System nur ganz selten durch eine einfache Besichtigung im Mikroskop möglich ist, daß hierfür vielmehr zumeist eine Züchtung erforderlich ist, läßt klar erkennen, daß den biologischen Merkmalen bei der Gruppierung der Bakterien die allergößte Bedeutung zukommt. Es ist dies ja der Grund, daß die Bakteriologie nicht nur auf Beobachtungen, sondern in besonders hohem Maße auf Versuchen beruht, was durch die Schnellwüchsigkeit der Bakterien begünstigt wird.

b) Morphologische Merkmale.

Mit der Einzelligkeit, der geringen Größe und der geringen Differenzierung der Bakterien ist verbunden, daß die *rein morphologischen Merkmale* nur eine geringe Gruppentrennung ermöglichen. Außer den *alten Hauptgruppen*, den *Stäbchenbakterien* (nach der Sporenbildung in *Bacterium* und *Bacillus* geteilt), den *Kugelbakterien* (nach der Anordnung in *Streptococcus* und *Micrococcus* geteilt) und den *Schraubendbakterien* (nach der Zahl der Windungen in *Vibrio* und *Spirillum* geteilt) sind absolut feststehende, rein morphologische Gruppierungen kaum möglich. Die *Größe* und *Form* (abgerundete Enden usw.) können bisweilen als unveränderlich angesehen werden. Die *Begeißelung* hat sich, wie MIGULAS Versuch, dieses Merkmal systematisch zu verwenden, ergeben hat, zu einer offenbar unnatürlichen Systematik geführt; als Merkmal von *Gruppen höheren Ranges* ist die Begeißelung *nicht verwendbar*. Die *Arthrosporen*, besser gesagt die Deutung gewisser Formelemente als Arthrosporen, sind heute als trennende Merkmale allgemein verlassen worden. Hingegen hat das Vorkommen oder Fehlen von *Endosporen* allgemeine Anerkennung als Trennungsmerkmal gefunden; das Verhältnis der Größe der Spore zur Dicke des Stäbchens ist neuerdings ersetzt durch das Verhalten der Bacillen gegen Sauerstoff (Aerobiose, Anaerobiose), es wird also ein biologisches Merkmal zur weiteren Teilung verwendet (*Bacillus*, *Clostridium*). Daß *sogar hier Zweifel* auftauchen, sei kurz erwähnt (*Bact. prodigiosum*, *Bact. melitense* sind früher zum *Micrococcus*, der *Streptococcus lactis* zu den Stäbchen gestellt gewesen; die Sporenbildung kann unter gewissen Verhältnissen ausbleiben usw.).

c) Biologische Arten trennende Merkmale.

Es erscheint fraglich, ob mit diesen wenigen Hauptgruppen der Zweck der Systematik, die große Anzahl von Bakterien zu übersehen, aus dem Namen der

Gruppe seine Verwandtschaft zu anderen zu erkennen, usw., erfüllt ist. Es sind deshalb bereits frühzeitig auch *biologische Merkmale zur Gruppentrennung* herangezogen worden. Daß auch rein botanische Kreise biologische Merkmale als gruppentrennend für niedere Pflanzen bereits früher anerkannt haben, geht aus der Empfehlung I zu Artikel 12 hervor, wonach Autoren, wenn sie Formen, die durch biologische Merkmale, aber nicht oder nur wenig durch morphologische Merkmale gekennzeichnet sind, nicht als Arten anerkennen, diese innerhalb einer Art als Sonderformen („forma specialis, f. sp.“) bezeichnen können. Bedenkt man, daß bei diesem Kongresse eine Sonderbesprechung der Schizomycetes nicht erfolgte, sich obige Empfehlung also auf verhältnismäßig höhere Pilze (*Puccinia* usw.) bezog, so steht es wohl mit dem Geiste der alten botanischen Nomenklaturregeln in Übereinstimmung, *biologische Merkmale bei der Arttrennung* der Bakterien gelten zu lassen. Selbstverständlich müssen auch diese biologischen Merkmale unveränderlich sein. Welche biologischen Merkmale als arttrennend anzusehen sind, welche nicht, kann allgemein nicht erörtert werden; es unterliegt auch diese Frage der persönlichen Ansicht und dem Stande der Wissenschaften. Ein biologisches Merkmal kann bei der einen Art recht konstant, bei einer anderen recht veränderlich sein. Heute sind in der Bakteriologie wohl ausschließlich biologische Arten vertreten, wobei selbstverständlich Voraussetzung ist, daß die morphologischen Verhältnisse nicht widersprechen. Aus praktischen Gründen fordert MIGULA „alles, was konstant verschieden ist, bei den Bakterien als verschiedene Arten anzusehen“. Es sei viel schwerer eine vermeintliche Einheit von heterogenen Bakterien zu trennen, als umgekehrt, gleiche Arten, die unter verschiedenen Namen beschrieben sind, in eine Art zusammenzufassen. LEHMANN und NEUMANN sind der Ansicht, daß „viele der z. B. von MIGULA und seinen Schülern einst so eifrig benannten Arten heute eher einen Ballast als eine Bereicherung der Wissenschaft bilden“. Diese beiden grundverschiedenen Einstellungen beleuchten eins der wichtigsten Probleme der bakteriologischen Systematik: Entspricht es mehr dem Zwecke eines Verständigungsmittels geringere Abweichungen als Variationen zu führen oder ist dieser Zweck besser erfüllt, wenn wir *Artbezeichnungen* einführen? Die Beantwortung dieser Frage wird stets subjektiv sein. Einige allgemeinere Überlegungen können die Entscheidung vielleicht erleichtern. Darauf soll noch eingegangen werden.

d) Biologische Merkmale zur Gattungstrennung.

Während als *arttrennende* Merkmale biologische allgemein anerkannt sind, besteht über den Wert *biologischer Merkmale zur Gattungstrennung* keine Einigkeit. MIGULA sagt hierzu:

„Als naturhistorische Gattungen dürfen auch bei den Bakterien nur solche gelten, deren Arten durch absolut unveränderliche morphologische Merkmale allen anderen Arten derselben Familie oder Ordnung gegenüber charakterisiert sind.“ Er glaubt aber, daß man „physiologische Bakteriengruppen“, denen aber ein Gattungscharakter im systematischen Sinne nicht zugesprochen werden kann, unterscheiden darf. Ähnlich sprechen sich LEHMANN und NEUMANN aus: „Gattungen dürfen nur auf wichtige morphologische Merkmale aufgestellt werden . . .“ LEHMANN hat neuerdings Sammelarten (z. B. *Bact. Sallnella*) gebildet, was wohl der von MIGULA angegebenen Möglichkeit der Bildung von physiologischen Gruppen ohne eigentlichen Gattungscharakter entsprechen dürfte. LEHMANN hat auch an ausführlich beschriebene Hauptarten Nebenarten angefügt, ohne diese zu Varietäten zu degradieren, und begründet diese Bildung von Nebenarten damit, daß

„auch die Hauptarten oft nur durch Merkmale voneinander getrennt sind, wie sie in der Systematik der höheren Pflanzen kaum für die Charakterisierung von Varietäten als ausreichend gelten“; auch die Notwendigkeit, sonst an der Benennung Änderungen vorzunehmen, ist als Grund angegeben.

Es mag an sich gleichgültig sein, ob man eine Hauptart mit den zugehörigen Nebenarten einer anderen Hauptart mit den dieser zugehörigen Nebenarten gegenüberstellt oder ob man derartige Artengruppen aus dem gemeinsamen Genus herausnimmt und für sie neue Genera oder Subgenera schafft; die letztere Methode ist bei weitem sicherer und übersichtlicher; sie setzt allerdings voraus, daß die gemeinsamen Merkmale der Arten, die ihren Zusammenschluß bedingen, konstant und — unter Berücksichtigung der besonderen Verhältnisse der Bakteriologie — als ausreichend erheblich bezeichnet werden können.

Nach den Regeln der botanischen Nomenklatur sind weder physiologische Gruppen von Arten ohne Gattungscharakter (oder der Charakter einer Unterteilung der Gattung oberhalb der Art) noch Gruppenbildungen durch Anschluß von Nebenarten an Hauptarten möglich. Es gibt genügend Unterteilungen auch der Gattung, so daß hier keine Schwierigkeit bestehen dürfte, sich innerhalb der Nomenklaturregeln zu halten, wenn man einmal derartige Gruppenbildungen für erforderlich hält.

Die Kommission der *amerikanischen Bakteriologengesellschaft*, die mit systematischen Arbeiten betraut ist, ist unter starrem Festhalten an die Nomenklaturregeln zu einer Systematik gekommen, die eine weitgehende Gattungsgliederung aufweist¹. Mag man sich auch mit einigen oder vielen der aufgestellten Gattungsmerkmale nicht einverstanden erklären, so ist doch durch die gleichmäßige Durchführung eines einheitlichen Schemas ein systematisch außerordentlich wertvolles Ergebnis erzielt worden. Daß bei diesem Riesenwerke (an Umfang, namentlich aber an Arbeit) einige offenbar irrige Einordnungen vorgenommen worden sind, vermag seinen Wert nicht zu beeinträchtigen. Dieses Werk kann nicht so benützt werden, wie Bestimmungsschlüssel zur Feststellung der heimischen Phanerogamenflora verwendet werden; es muß kritisch und nur von erfahrenen Bakteriologen in Anwendung kommen. Es stellt aber eine gute Grundlage zur weiteren Ergänzung und zum Ausbau der Systematik dar.

Was uns nun hier am meisten interessiert, ist die Tatsache, daß die *weitgehende Gattungsgliederung* in diesem Handbuche in großem Umfange *auf biologischen Merkmalen* beruht. Große Gruppen von Bakterien werden nach ihrer Natur als Parasiten und Saprophyten eingeteilt, andere Trennungen beruhen auf dem Spaltungsvermögen für Kohlehydrate und so fort. Auch LEHMANN hat sich dem Vorteile dieser Systematik nicht völlig verschließen können und hat unter anderem in seinem Schlüssel für das Genus *Bacterium* COHN em HUEPPE eine größere Anzahl der von BERGEY verwendeten Namen als Subgenusnamen aufgeführt. LEHMANNs Sammelart *Bacterium Salmonella* entspricht fast vollkommen dem von BERGEY verwendeten Genus *Salmonella* LIGNIÈRES mit der Typenspecies *Salmonella suipestifer*. Aus letztgenanntem Namen geht ohne weiteres die Stellung der Art *suipestifer* innerhalb der *Bacterieae* hervor, während ein „*Bacterium suipestifer*“ nicht erkennen läßt, daß es zur Sammelart „*Bacterium Salmonella*“ gehört. Die Erfahrungen im Unterricht sprechen dafür, daß man bei der Benennung *Salmonella suipestifer* leichter erkennt, wovon man spricht; man hat mit Nennung des Namens sofort die Eigenschaft der Gattung *Salmonella* (= Sammelart *Bacterium Salmonella*) vor sich. Um das Beispiel weiterzuführen, so ist die Diagnose der Gruppe bei BERGEY und bei

¹ BERGEY: *Manual of Determinative Bacteriology*, 3. Aufl. Baltimore 1930.

LEHMANN fast gleich; sie ist wohl von beiden als konstant genug erkannt, um eine Gruppenbildung zu begründen. Diese Gruppe kann aber nach LEHMANN wohl deshalb eine Gattung nicht sein, weil LEHMANN die Gasbildung aus Glykose neben den übergeordneten Trennungsmerkmalen nicht als ausreichend für die Bildung einer Gattung ansieht, während die amerikanischen Autoren dies tun. Andererseits aber hat LEHMANN das Genus *Mycobacterium* durch die Säurefestigkeit seiner Arten charakterisiert, obwohl zahlreiche Übergänge zu den Corynebakterien, namentlich aber zu der Familie der Actinomycetaceae LEHMANN et HAAG gerade hinsichtlich der Säurefestigkeit bestehen. Aus diesen Beispielen geht deutlich hervor, daß allgemeingültige Regeln darüber nicht aufgestellt werden können, welche Merkmale als gattungstrennend anzusehen sind, und daß nur auf Grund genauer Kenntnis möglichst vieler Arten ein neues Genus aufgestellt werden kann (z. B. Untersuchungen von LEHMANN und seiner Schule über Actinomyceten und Mycobakterien). Sicherlich ist es ratsam, bei der Aufstellung neuer Gattungen unter Verwendung biologischer Merkmale besondere Vorsicht walten zu lassen. Andererseits ist aber wohl BUCHANAN zuzustimmen, der (4. Internationaler botanischer Kongreß, Ithaka 1926) von irgendwelcher Standardisierung der Methoden der Gruppenabgrenzung dringendst abrät.

Eine besondere Bedeutung für die Umgrenzung der Gattung kommt der *Anführung der Typenspecies* zu. BUCHANAN (4. Internationaler botanischer Kongreß, Ithaka 1926) definiert die Gattung als eine natürliche Gruppe, in der eine besondere Typenart mit solchen anderen Arten zusammen verbracht werden, die ihr ausreichend ähnlich sind. Durch die Anführung dieser für die Gattung charakteristischen Art ist der Gattungsbegriff stets in der allerbesten Weise gekennzeichnet. Als LIGNIÈRES z. B. die Gattung *Salmonella* aufstellte und als Typenspecies den SALMONSchen Hog-Cholera bacillus angab, hat er die Gattung in ausgezeichneter Weise gekennzeichnet. Andererseits ist die Gattung *Bacterium* in der ursprünglichen Umgrenzung EHRENBERG'S heute deshalb nicht mehr festzustellen, weil alle von EHRENBERG dazu gerechneten Arten heute nicht mehr erkennbar sind. Die Erfüllung der bereits angeführten Forderung, *jeder Gattung die Typenspecies beizufügen*, stellt deshalb heute die wohl sicherste Methode dar, um eine Gattung ausreichend zu umgrenzen, wenn nur die betreffende Typenspecies jeder Zeit beschafft werden kann. Die Angriffe, die gegen die Systematik von BERGEY deshalb gerichtet wurden, weil er Gruppen auf Grund von scheinbar nur geringfügigen Merkmalen physiologischer Art gebildet hat (JANKE), haben wohl vielfach die Tatsache nicht hinreichend gewürdigt, daß BERGEY allen seinen Gruppen jeweils die Typenspecies beigegeben hat; dadurch allein ist in den meisten Fällen eine deutliche Umgrenzung der Gruppe erfolgt.

Außer den biologischen Merkmalen, die sich im Stoffwechsel der Bakterien offenbaren, sind die namentlich in der Bakteriologie erstmalig erprobten serologischen Untersuchungen als gruppentrennende Merkmale heranzuziehen. Ist auch die medizinische Bedeutung der serologischen Untersuchungen namentlich in der spezifischen Diagnostik der Seuchen zu suchen, so sind doch diese Methoden auch bereits frühzeitig zur Erkennung verwandtschaftlicher Beziehungen bestimmter Bakteriengruppen verwendet worden (als Beispiel sei auf die Untersuchungen von KLIMMER und KRÜGER¹ über Knöllchenbakterien der Leguminosen

¹ KLIMMER u. KRÜGER: Zbl. Bakter. II 40, 256 (1914).

verwiesen). Präcipitation, Agglutination und Komplementbindung gehen hierbei mehr oder weniger parallel; Eiweißverwandtschaften, die mit der einen Methode erkannt werden, können mit einer der anderen vielfach bestätigt werden. Nach unseren Kenntnissen halten wir diejenigen Bakterien für eiweißverwandt, die serologisch miteinander reagieren. Besteht unsere Annahme zu Recht, daß phylogenetisch einander nahestehende Bakterien eine serologisch nachweisbare Eiweißverwandtschaft aufweisen müssen, so würde dies nach dem gegenwärtigen Stande unserer Erkenntnisse bedeuten, daß die Bakterien außerordentlich vielstämmig sind, daß wir also eine sehr große Anzahl von phylogenetischen natürlichen Gruppen zu unterscheiden hätten. Eine planmäßige Bearbeitung der Bakterien in dieser Hinsicht liegt meines Wissens nicht vor; soweit aus den Ergebnissen serologischer Untersuchungen kleinerer Gruppen geschlossen werden kann, liegt eine außerordentlich hohe chemisch-physiologische Differenzierung des Eiweißes bei verschiedenen Bakterien vor. In den Versuchen zur Feststellung der Eiweißverwandtschaft der Phanerogamensamen (zitiert nach C. MEZ) umfaßten hochwertige Sera (1 : 50 000 und darüber) ganze Äste des Systemes und ließen die näheren Verwandtschaftsverhältnisse der Pflanzenfamilien nicht erkennen; z. B. umfaßte ein hochwertiges Serum der Cucurbitaceae den ganzen Tubiflorenast. Bei dem Genus *Bacterium* COHN em HUEPPE ist es meines Wissens bisher noch nicht gelungen, ein Serum herzustellen, daß auch nur dieses eine Genus in der Umgrenzung K. B. LEHMANNs umfaßt. Wenn man diese Ergebnisse in Beziehung stellt, so würde dies bedeuten, daß die Arten des Genus *Bacterium* COHN em HUEPPE weniger eiweißverwandt sind und damit phylogenetisch einander ferner stehen als die Familien der Reihe der Tubiflorae unter sich, mit anderen Worten es *erscheinen Familien von Phanerogamenreihen einander phylogenetisch näher zu stehen als Arten von Bakteriengattungen*. Ob es berechtigt ist, die obigen Ergebnisse serologischer Untersuchungen über das Phanerogamensameneiweiß und Bakterieneiweiß zu vergleichen, ist allerdings offen zu lassen; immerhin spricht auch diese Überlegung *nicht gerade dafür*, daß die noch heute beibehaltene *große Gattung Bacterium eine phylogenetische Einheit*, also eine natürliche Gruppe darstellt.

Wer aus diesen Überlegungen den Schluß ziehen will, daß damit eine außerordentliche Vielstämmigkeit der Bakterien anzunehmen sei, sollte aber *bei der Aufstellung neuer Gattungen sich in besonderem Maße Beschränkung* auferlegen, damit nicht der Zweck der Systematik, verstanden zu werden, wenn von einer Gruppe die Rede ist, vollkommen erschwert wird. Besonders sei darauf hingewiesen, daß zu jeder Gattung eine Typenspecies anzugeben ist; hierdurch wird der Umfang der Gruppe am allerbesten gekennzeichnet und damit ein ähnlicher Zweck erfüllt, wie ihn LEHMANN mit dem Anschluß von Arten an besonders typische Hauptvertreter in sehr bequemer Weise erfüllt hat. Im Interesse des gegenseitigen Verständnisses liegt es, mit der *Bildung von Gattungen möglichst sparsam* zu sein, solche *Zusammenschlüsse aber vorzunehmen, wenn sie sich gebietsmäßig notwendig machen*. Dies scheint mir namentlich dann der Fall, wenn die Praxis zur Gruppenbildung außerhalb der Regeln der gesetzmäßigen Nomenklatur greift. Dieses *offenbare praktische Bedürfnis* und die *offenbare praktische Möglichkeit der Gruppierung* sollte *innerhalb der festgesetzten Regeln durchgeführt* werden. Wenn es hierbei notwendig ist, auch für die Gattungsmerkmale physiologische Eigenschaften gelten zu lassen, so muß das alte Prinzip, nur die

Morphologie zur Gattungstrennung heranzuziehen, fallen gelassen werden; auch dieses Dogma muß der Notwendigkeit weichen, daß wir uns verstehen, wenn wir von einem Bacterium reden.

Es ist selbstverständlich, daß sich nicht alle Bakteriologen eingehendst mit der Systematik beschäftigen. Es steht dem namentlich von der medizinischen Bakteriologie entgegen, daß die Bakteriologie vorwiegend dem Zweck der Krankheitsforschung dient. Die große Mehrzahl der Bakteriologen wird sich an eine der verschiedenen vorhandenen Systematiken halten. Bei allen Arbeiten wird eine von ihnen die Möglichkeit bieten, ein etwa neu zu beschreibendes Bakterium in ihr einzuordnen. Neben der bakteriologischen Diagnostik von LEHMANN und NEUMANN, die sich durch eine starke Beschränkung auf wenige Genera auszeichnet, steht die Systematik der amerikanischen Bakteriologen, die namentlich durch BERGEYs Manual of Determinative Bacterology bekannt geworden ist, mit einer sehr weitgehenden Differenzierung in viele Gattungen. Wenn sie auch nicht von allen amerikanischen Bakteriologen anerkannt ist, so ist sie doch unter Mitwirkung eines Ausschusses der Society of American Bacteriologists (F. C. HARRISON, R. S. BREED, B. W. HAMMER, F. M. HUNTOON) aufgestellt worden und stellt wohl damit ein durch die Mehrzahl der amerikanischen Bakteriologen gebilligtes System dar, das auch bei Bakteriologen anderer Nationen starke Beachtung gefunden hat.

e) Das System Pribrams, tabellarische Übersicht.

Als *Beispiel* einer umfassenden Systematik der Bakterien mit besonders starker Aufteilung in Gruppen unter gleichzeitiger Heraushebung ihrer Verwandtschaft zueinander, sei hier das System PRIBRAMS angeführt, das auf den Werken von BUCHANAN und BERGEY fußt. In den medizinisch interessierenden Gruppen werde ich möglichst ausführlich sein, während ich mich in den anderen Gruppen auf das Notwendigste beschränken werde, wobei ich ausdrücklich hinsichtlich weiterer Angaben auf das Original verweise. Allgemein sei vorausgeschickt, daß PRIBRAM unter Hinweis auf die Werke BUCHANANS und BERGEYS im allgemeinen Angaben von Typenspecies und von Autoren der Namen unterläßt. Die von PRIBRAM angegebene erste Auflage von BERGEYS Manual ist mir nicht zugänglich. Soweit medizinisch interessante Gruppen in Betracht kommen, werde ich jeweils auf Grund des Werkes von BUCHANAN oder der III. Auflage von BERGEYS Manual die Typenspecies und die Autoren für die Namen der Gruppen ergänzen. Weitere eigene Bemerkungen habe ich in Klammer beigefügt.

Die Einteilung der Schizomycetes nach ERNST PRIBRAM 1929.

Classis Schizomycetes NÄGELI 1857.

Übersicht bis zu den Ordines.

<i>Subclassis 1: Protozoobacteria</i>	<i>Ordo: Spirochaetales</i>
„ 2: <i>Eubacteria</i>	<i>Ordo 1: Protobacteriales</i>
	„ 2: <i>Metabacteriales</i>
„ 3: <i>Mycobacteria</i>	„ 1: <i>Bacteriomycetales</i>
	„ 2: <i>Bacillomycetales</i>
	„ 3: <i>Actinomycetales</i>
„ 4: <i>Algobacteria</i>	„ 1: <i>Desmobacteriales</i>
	„ 2: <i>Siderobacteriales</i>
	„ 3: <i>Thiobacteriales</i>
	„ 4: <i>Myxobacteriales</i>

Subclassis 1: Protozoobacteria PRIBRAM 1929.

Verbindungsglied zu den Protozoen mit der einzigen

Ordo Spirochaetales BUCHANAN 1918.

Biegsame Spiralen ohne Geißeln; beweglich durch Schwingung.

Familia 1: *Spirochaetaeae* SWELLENGREBEL 1907. Achsenfaden vorhanden.

Genus 1: *Spirochaeta* EHRENBURG 1833 ohne Membran und Endfaden.

Typenspecies: *Spirochaeta plicatilis* EHRENBURG.

Genus 2: *Treponema* SCHAUDINN 1905 ohne Membran mit Endfaden.

Typenspecies: *Treponema pallidum* SCHAUDINN et HOFFMANN.

Genus 3: *Spirochaeta* VUILLEMIN 1905 mit Membran und Endfaden.

Typenspecies: (?) (Spirochaeta ist nach BUCHANAN als Homonym zu verwerfen.)

Familia 2: *Cristispiraceae* PRIBRAM 1929. Achsenfaden fehlt; Verbindungsglied zur Gattung *Oscillaria* der Classis *Algae*.

Genus 1: *Saprospira* GROSS 1911. Septen und Membran vorhanden, Crista fehlt.

Typenspecies: *Saprospira grandis* GROSS.

Genus 2: *Cristispira* GROSS 1910. Septen, Membran und Crista vorhanden.

Typenspecies: *Cristispira balbianii* CERTES

Genus 3: *Leptospira* NOGUCHI 1917. Stellung unsicher (Achsenfaden wahrscheinlich fehlend), ohne Septen, Membran und Crista.

Typenspecies: *Leptospira icterohaemorrhagiae* (INADO et IDO) NOGUCHI.

Subclassis 2: Eubacteria SCHRÖTER 1886 em. PRIBRAM 1929.

Primitive starre Zellen, die sich nur durch Spaltung (nicht durch Knospung oder Sporen) vermehren.

Ordo 1: Protobacteriales PRIBRAM 1929.

Autotroph (als Kraftquelle werden elementarer Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff oder Schwefel bzw. deren anorganische Verbindungen verwendet).

Familia 1: *Nitrobacteriaceae* BUCHANAN 1917. Oxydieren Wasserstoff, Stickstoff, Kohlenstoff oder deren anorganische Verbindungen; nahe verwandt mit *Pseudomonas*.

Tribus 1: *Hydrogenomonadeae* PRIBRAM 1929. Verwenden H₂ und C₂.

Genus 1: *Hydrogenomonas* ORLA-JENSEN 1909.

Typenspecies: *Hydrogenomonas pantotropa* (KASERER) ORLA-JENSEN.

Genus 2: *Methanomonas* ORLA-JENSEN 1909.

Typenspecies: *Methanomonas methanica* (SÖHNGEN) ORLA-JENSEN.

Genus 3: *Carboxydomonas* ORLA-JENSEN 1909.

Typenspecies: *Carboxydomonas oligocarbophila* (BEIJERINCK et VAN DELDEN) ORLA-JENSEN.

Tribus 2: *Nitrobacteriaceae* Committee S.A.B. 1920. Verwenden N₂.

Genus 1: *Nitrosomonas* WINOGRADSKY 1892. Oxydieren Ammoniak.

Typenspecies: *Nitrosomonas europaea* WINOGRADSKY.

Genus 2: *Nitrobacter* WINOGRADSKY 1892. Oxydieren Nitrite.

Typenspecies: *Nitrobacter Winogradskyi* BUCHANAN.

Familia 2: *Thiobacillaceae* PRIBRAM 1929. Verwenden Schwefel oder seine anorganischen Verbindungen. Mit dem einzigen

Tribus: *Thiobacillaceae* PRIBRAM 1929. Mit dem einzigen

Genus: *Thiobacillus* BEIJERINCK 1904.

Typenspecies: *Thiobacillus thioparus* BEIJERINCK.

Ordo 2: Metabacteriales PRIBRAM 1929.

Heterotroph (als Kraftquelle organische Verbindungen).

Familia 1: *Pseudomonadaceae* Committee S.A.B. 1917, em. PRIBRAM 1929. Stoffwechsel dem Boden und Wasser angepaßt. Gramnegativ. Beweglich durch polare Geißeln. Viele Formen gebogen.

- Tribus 1: *Spirilleae* de TONI et TREVISAN 1889. Spiralige Zellen mit dem Genus *Spirillum* EHRENBERG 1830.
Typenspecies: *Spirillum undula* (MÜLLER) EHRENBERG.
- Tribus 2: *Vibrionae* PRIBRAM 1929. Gebogene Stäbchen mit dem Genus *Vibrio* MÜLLER 1786.
Typenspecies: *Vibrio comma* (SCHRÖTER).
- Tribus 3: *Pseudomonadeae* PRIBRAM 1929. Gerade Stäbchen mit der Neigung zur Biegung.
- Genus 1: *Pseudomonas* MIGULA 1894.
Typenspecies: *Pseudomonas aeruginosa* (SCHRÖTER) MIGULA (PRIBRAM unterscheidet nach der Reduktion von Nitrat und Nitrit drei Untergruppen dieses Genus: die Varietates a, b und c; diese Bezeichnung ist nomenklatorisch regelwidrig, weil Varietates Gruppen unterhalb der Species sind, Genera also nicht in Varietates zerfallen können).
- Genus 2: *Azotobacter* BEIJERINCK 1901. Vermag Stickstoff zu fixieren, Verbindungsglied zu den *Polyangiaceae* und den *Nitrobacteriaceae*.
Typenspecies: *Azotobacter chroococcus* BEIJERINCK.
- Familia 2:** *Bacteriaceae* COHN 1872. Stoffwechsel den Stoffwechselprodukten der Pflanzen und Tiere angepaßt. Gerade gramnegative Stäbchen. Geißeln peritrich (wenn vorhanden).
- Tribus 1: *Aerobacterae* PRIBRAM 1929. Vergären Kohlehydrate.
- Genus 1: *Aerobacter* BEIJERINCK 1900. Bildet Acethylmethylcarbinol; mit dem Subgenus a): *Aerobacter*, beweglich.
Typenspecies: *Aerobacter cloacae* (JORDAN) BERGEY et al.
Subgenus b): *Aerogenes* PRIBRAM 1929, unbeweglich.
Typenspecies: *Aerogenes aerogenes* (KRUSE) PRIBRAM.
- Genus 2: *Escherichia* CASTELLANI et CHALMERS 1919. Vergärt Laktose, koaguliert Milch; mit dem Subgenus a): *Escherichia*, beweglich.
Typenspecies: *Escherichia coli* (ESCHERICH) CASTELLANI et CHALMERS.
Subgenus b): *Encapsulatea* PRIBRAM 1929, unbeweglich. (Vermutlich synonym mit *Klebsiella* TREVISAN 1885 und *Encapsulatus* CASTELLANI et CHALMERS 1919, dann)
Typenspecies: *Encapsulatea pneumoniae* (SCHRÖTER) PRIBRAM.
- Genus 3: *Salmonella* LIGNIÈRES 1900. Kein Gas aus Laktose, aber aus anderen Kohlehydraten; Milch sauer oder unverändert, später alkalisch, zumeist beweglich.
Typenspecies: *Salmonella suispestifer* (KRUSE) LIGNIÈRES.
- Genus 4: *Eberthella* BUCHANAN 1918. Säure, aber kein Gas aus Kohlehydraten.
Subgenus a): *Eberthella* BUCHANAN 1918, beweglich.
Typenspecies: *Eberthella typhosa* (ZOFF) BUCHANAN.
Subgenus b): *Shigella* CASTELLANI et CHALMERS 1919, unbeweglich.
Typenspecies: *Shigella dysenteriae* (SHIGA) CASTELLANI et CHALMERS.
- Genus 5: *Proteus* HAUSER 1885. Vergärt Saccharose, bringt Eiweiß zur Fäulnis. Pleomorph, beweglich.
Typenspecies: *Proteus vulgaris* HAUSER.
(Nach PRIBRAM sind eine Reihe von Arten, die BERGEY unter die *Chromobacteriaceae* und *Achromobacteriaceae* gerechnet hat, unter *Aerobacter*, *Salmonella* oder *Proteus* zu rechnen.)
- Tribus 2: *Pasteurellae* CASTELLANI et CHALMERS 1919 em. PRIBRAM 1929. Vergären Kohlehydrate nicht oder nur in geringem Grade.
- Genus 1: *Alcaligenes* CASTELLANI et CHALMERS 1918. Lackmusmilch unverändert, alkalisch oder schleimig.
Subgenus: a) *Alcaligenes*, beweglich.
Typenspecies: *Alcaligenes faecalis* CASTELLANI et CHALMERS.
Subgenus b): *Brucella* MEYER et SHAW 1920, unbeweglich.
Typenspecies: *Brucella abortus* (BANG) MEYER et SHAW.

Genus 2: *Pasteurella* *TREVISAN* 1887. Zeigen bipolare Färbbarkeit, bilden Häutchen auf Bouillon, Verbindungsglied zu Pfeifferella, unbeweglich.

Typenspecies: *Pasteurella avicida* (*KITZ*) *TREVISAN*.

Genus 3: *Hemophilus* *Committee* *S.A.B.* 1917. Vollständig an tierischen Stoffwechsel angepaßt. Nur bei Gegenwart hochmolekularer Verbindungen wachsend. Verbindungsglied zu Dialister, unbeweglich.

Typenspecies: *Hemophilus influenzae* (*PFEIFFER*) *Committee* *S.A.B.*

Familia 3: Micrococceae *PRIBRAM* 1929. Stoffwechsel an bestimmte Produkte des tierischen Stoffwechsels angepaßt (z. B. Milch); wenige Wasserformen. Kugelige Zellen.

Tribus 1: *Streptococcae* *DE TONI* et *TREVISAN* 1889. Zellteilung in einer Richtung.

Genus 1: *Neisseria* *TREVISAN* 1885. Gramnegative Diplokokken, Obligate Parasiten.

Typenspecies: *Neisseria genorrhoeae* (*NEISSER*) *TREVISAN*.

Genus 2: *Streptococcus* *ROSENBACH* 1884. Kettenbildung in einer Richtung.

Typenspecies: *Streptococcus pyogenes* *ROSENBACH*. (*PRIBRAM* unterscheidet zwei Untergruppen, a) grampositiv und b) gramnegativ, ohne diese Gruppen zu benennen.)

Tribus 2: *Micrococcae* *DE TONI* et *TREVISAN* 1889. Zellteilung in verschiedenen Richtungen, grampositiv.

Genus 1: *Micrococcus* *COHN* 1872. Zellteilung in Platten.

Typenspecies: *Micrococcus luteus* (*SCHRÖTER*) *COHN*.

Genus 2: *Staphylococcus* *ROSENBACH* 1884. Zellteilung in verschiedenen Ebenen in unregelmäßigen Massen oder in Ketten.

Typenspecies: *Staphylococcus aureus* *ROSENBACH*.

Genus 3: *Sarcina* *GOODSIR* 1842. Rechtwinklige Spaltung in 3 Ebenen.

Typenspecies: *Sarcina ventriculi* *GOODSIR*.

Subclassis 3: Mycobacteria *PRIBRAM* 1929.

Verbindungsglied zu den Eumycetes.

Ordo 1: Bacteriomycetales *PRIBRAM* 1929.

Unverzweigte, gerade oder gebogene Stäbchen oder Fäden. Oberflächenkolonien auf festen Nährböden fädig, lockig oder baumartig, niemals ganz. Oberflächenkolonien auf flüssigen Nährböden unverzweigte „Mycodermata“. Keine Sporen gebildet. Verbindungsglied zu den *Eubacteria*.

Familia 1: Leptotrichaceae (*SCHRÖTER* 1886). Aerob.

Tribus 1: *Acetobacterae* *PRIBRAM* 1929. Gramnegativ. Unbeweglich. Verbindungsglied mit *Salmonella* und *Tissieria*.

Genus: *Acetobacter* *BEIJERINCK* 1901. Bilden Essigsäure aus Alkohol.

Typenspecies: *Acetobacter pasteurianus* (*HANSEN*) *BEIJERINCK*.

Tribus 2: *Leptotricheae* *KUETZING* 1843 em. *PRIBRAM* 1929. Grampositiv.

Genus 1: *Kurthia* *Trevisan* 1885. Beweglich; peritriche Begeißelung.

Typenspecies: *Kurthia Zopfii* (*KURTH*) *TREVISAN*.

Genus 2: *Lactobacillus* *BEIJERINCK* 1901 („*Plocamobacterium*“ *Löwi* 1920). Unbeweglich, gerade und gebogene Stäbchen. Verbindungsglied zu *Corynebacterium*.

Typenspecies: *Lactobacillus caucasicus* (*KERN*) *BEIJERINCK*.

Genus 3: *Leptotrichia* *TREVISAN* 1879. Unbewegliche Fäden. Verbindungsglied zu *Erysipelothrix*.

Typenspecies: *Leptotrichia buccalis* (*ROBIN*) *TREVISAN*.

Familia 2: Bacteroidaceae *PRIBRAM* 1929 Anaerob.

Tribus 1: *Dialistereae* *PRIBRAM* 1929. Gramnegativ.

Genus 1: *Unbenannt*. Beweglich. Verbindungsglied zu *Distaso*.

Typenspecies: *Dialistera variegata* (*DISTASO*).

Genus 2: *Unbenannt*. Unbeweglich, saprophytisch.

Typenspecies: *Dialistera variabilis* (*DISTASO*).

Genus 3: *Dialister* *BERGEY* et al 1923. Unbeweglich. Obligate Parasiten. Wachstum nur in Gegenwart frischen Gewebes. Verbindungsglied zu *Hemophilus*.

Typenspecies: *Dialister pneumosintes* (OLITZKY et GATES) BERGEY et al.
(Die Genera 1 und 2 sind aus Teilen der Gattung *Bacteroides* in BERGEY's System gebildet.)

Tribus 2: *Bacteroidae* CASTELLANI et CHALMERS 1919. Grampositiv.

Genus 1: *Unbenannt*. Beweglich. Typenspecies: *Bacteroides multiformis* (DISTASO).

Genus 2: *Bacteroides* CASTELLANI et CHALMERS 1919. Unbeweglich, gerade Zellen mit runden Enden. Verbindungsglied zu *Tissieria*.

Typenspecies: *Bacteroides fragilis* (VEILLON et ZUBER) CASTELLANI et CHALMERS.

Genus 3: *Unbenannt*. Unbeweglich. Gebogene Stäbchen mit zugespitzten Enden.

Typenspecies: *Bacteroides fusiformis* (wohl identisch mit der Gattung *Fusiformis* HOELLING 1910, syn. *Fusobacterium* K. B. LEHMANN et MAX KNORR 1927).

Ordo 2: *Bacillomycetales* PRIBRAM 1929.

Sporenbildner. Oberflächenkolonien auf festen Nährböden baumartig, niemals ganz. Aerobe Formen bilden auf Oberfläche von flüssigen Nährböden Häutchen. Unverzweigte Stäbchen.

Verbindungsglied zu den *Ascomycetes*.

Familia 1: *Bacillaceae* FISCHER 1895. Aerob.

Subfamilia 1: *Aerobacilloideae* PRIBRAM 1929. Gramnegativ.

Tribus 1: *Aerobacilleae* PRIBRAM 1929. Beweglich. Peritrich begeißelt.

Subtribus 1: *Centrosporinae* PRIBRAM 1929 (vgl. Fußn. 4 S. 648). Sporen zentral oder exzentrisch.

Genus 1: *Centrosporus* PRIBRAM 1929. Stäbchen bei Sporulation geschwollen.

Typenspecies: *Centrosporus centrosporus* (FORD)?

Genus 2: *Fusibacillus* PRIBRAM 1929. Stäbchen bei Sporulation nicht geschwollen.

Typenspecies: *Fusibacillus fusiformis* (GOTTHEIL) PRIBRAM.

Subtribus 2: *Aerobacillinae* PRIBRAM 1929 (vgl. Fußnote 4 S. 648). Sporen am Ende oder nahe dem Ende.

Genus: *Aerobacillus* PRIBRAM 1929. Stäbchen bei Sporulation geschwollen. Typenspecies: *Aerobacillus terminalis* (MIGULA) PRIBRAM.

Tribus 2: *Pseudobacilleae* PRIBRAM 1929. Beweglich, polar begeißelt.

Genus: *Pseudobacillus* PRIBRAM 1929. Sporen endständig.

Typenspecies: *Pseudobacillus macerans* (SCHARDINGER) PRIBRAM.

Subfamilia 2: *Bacilloideae* PRIBRAM 1929. Grampositiv.

Tribus 1: *Bacilleae* DE TONI et TREVISAN 1889 em. PRIBRAM 1929. Beweglich, peritrich begeißelt.

Subtribus 1: *Bacillinae* PRIBRAM 1929 (vgl. Fußnote 4 S. 648). Sporen zentral oder exzentrisch.

Genus 1: *Bacillus* COHN 1872 em. PRIBRAM 1929. Stäbchen bei Sporulation geschwollen.

Typenspecies: *Bacillus subtilis* (EHRENBERG) COHN.

Genus 2: *Megatherium* PRIBRAM 1929. Stäbchen bei Sporulation geschwollen.

Typenspecies: *Megatherium megatherium* (DE BARY) PRIBRAM.

Subtribus 2: *Astasiniae* PRIBRAM 1929 (vgl. Fußnote 4 S. 648). Sporen am Ende oder nahe dem Ende.

Genus 1: *Astasia* MEYER 1897. Stäbchen bei Sporulation geschwollen.

Typenspecies: *Astasia asterospora* MEYER.

Genus 2: *Flexus* PRIBRAM 1929. Stäbchen bei Sporulation nicht geschwollen.

Typenspecies: *Flexus flexus* (BATCHELOR) PRIBRAM.

Tribus 2: *Anthraceae* PRIBRAM 1929. Unbeweglich.

Genus: *Anthrax*. Stäbchen nicht geschwollen bei Sporulation.

Typenspecies: *Anthrax anthracis* (KOCH) PRIBRAM.

Familia 2: *Clostridiaceae* HELLER 1921 em. PRIBRAM 1929. Anaerob. Grampositiv.

Subfamilia 1: *Botulinodeae* PRIBRAM 1929. Beweglich, peritrich begeißelt.

Tribus 1: *Botulineae* PRIBRAM 1929. Sporen zentrisch oder exzentrisch.

Genus 1: *Botulinus* PRIBRAM 1929. Stäbchen bei Sporulation geschwollen. Hirn geschwärzt.

Typenspecies: *Botulinus botulinus* (VAN ERMENGEN) PRIBRAM.

- Genus 2: *Chauvoea* PRIBRAM 1929. Stäbchen bei Sporulation geschwollen, Hirn nicht geschwärzt.
Typenspecies: *Chauvoea Chauvei* (ARLOING, CORNEVIN et THOMAS) PRIBRAM.
- Genus 3: Unbenannt. Stäbchen bei Sporulation nicht geschwollen, Hirn geschwärzt.
Typenspecies: *Botulinea saccharolytica* (BERGEY et al).
- Genus 4: Unbenannt. Stäbchen bei Sporulation nicht geschwollen. Hirn nicht geschwärzt.
Typenspecies: *Botulinea butyrica* (PRAZMOWSKY).
- Tribus 2: *Putrificeae* PRIBRAM 1929. Sporen am oder nahe dem Ende.
Genus: *Putrificus* HELLER 1922. Stäbchen bei Sporulation geschwollen, Hirn geschwärzt.
Typenspecies: *Putrificus putrificus* (BIENSTOCK) HELLER.
- Subfamilia 2: *Clostridioideae* HELLER 1921. Unbeweglich.
- Tribus 1: *Welchieae* PRIBRAM 1929. Sporen zentral oder exzentrisch.
Genus: *Welchia* PRIBRAM 1929. Stäbchen bei Sporulation nicht geschwollen Hirn geschwärzt.
Typenspecies: *Welchia Welchii* (MIGULA) PRIBRAM.
- Tribus 2: *Clostridieae* FISCHER 1897 em. PRIBRAM 1929. Sporen am oder nahe dem Ende.
Genus: *Clostridium*. Stäbchen bei Sporulation nicht geschwollen. Hirn geschwärzt.
Typenspecies: *Clostridium filiformis* BERGEY et al?
(Hinsichtlich der vielen neuen Gattungsnamen betont PRIBRAM, daß diese nur versuchsweise aufgestellt seien.)

Ordo 3: Actinomycetales BUCHANAN 1917.

Verzweigte Stäbchen oder verzweigte Fäden. Verbindungsglied zu *Hyphomycetes*.

Familia 1: *Mycobacteriaceae* CHESTER 1897. Ohne Ectosporen.

- Tribus 1: *Actinobacilleae* PRIBRAM 1929. Aerob. Nicht säurefest.
Genus 1: *Pfeifferella* BUCHANAN 1916. Gramnegativ. Stäbchenförmig. Verbindungsglied zu *Pasteurella*.
Typenspecies: *Pfeifferella mallei* (LOEFFLER) BUCHANAN.
- Genus 2: *Actinobacillus* BRUMPT 1910. Gramnegative Fäden.
Typenspecies: *Actinobacillus Lignieresii* BRUMPT.
- Genus 3: *Corynebacterium* LEHMANN et NEUMANN 1896. Grampositiv. Stäbchenförmig. Verbindungsglied zu *Lactobacillus*.
Typenspecies: *Corynebacterium diphtheriae* (KLEBS-LOEFFLER) LEHMANN et NEUMANN.
- Genus 4: *Erysipelothrix* ROSENBACH 1909. Grampositive Fäden. Verbindungsglied zu *Leptotrichia*.
Typenspecies: *Erysipelothrix rhusiopathiae* (MIGULA) HOLLAND.
- Tribus 2: *Mycobacterieae* BUCHANAN 1918 Aerob. Säurefest.
Genus 1: *Phleobacterium* PRIBRAM 1929. Saprophytisch.
Typenspecies: *Phleobacterium phlei* (MÖLLER) PRIBRAM.
- Genus 2: *Mycobacterium* LEHMANN et NEUMANN 1896. Parasitisch.
Typenspecies: *Mycobacterium tuberculosis* (KOCH) LEHMANN et NEUMANN.
- Tribus 3: *Tissierieae* PRIBRAM 1929. Anaerob. Nicht säurefest.
Genus 1: *Distasoa* PRIBRAM 1929. Beweglich. Gramnegativ. Verbindungsglied zu *Dialisterae* Genus 1.
Typenspecies: *Distasoa bullosa* (DISTASO) PRIBRAM.
- Genus 2: *Tissieria* PRIBRAM 1929. Unbeweglich. Grampositiv. Verbindungsglied zu *Bacteroides*, zu *Corynebacterium* und zu *Acetobacter*.
Typenspecies: *Tissieria bifida* (TISSIER) PRIBRAM.

Familia 2: *Actinomycetaceae* BUCHANAN 1918. Mit Ectosporen (Conidia).

- Tribus 1: *Actinoidomyceteae* PRIBRAM 1929. Gramnegativ.
Genus: *Actinoidomyces* PRIBRAM 1929.
Typenspecies: *Actinoidomyces actinoides* (TH. SMITH) PRIBRAM.

Tribus 2: *Actinomycetae* PRIBRAM 1929. Grampositiv.

Genus: *Actinomyces* HARZ 1877.

Typenspecies: *Actinomyces bovis* HARZ. (Beide letztgenannte Tribus sind mit der Endung -aceae geschrieben, was offenbar ein Schreibfehler ist.)

Subclassis 4: Algobacteria PRIBRAM 1929.

Bindeglied zu den Algae.

Ordo 1: Desmobacteriales PRIBRAM 1929.

Fäden von fester Scheide umgeben. Keine Eisen- oder Schwefelablagerungen.

Familia: *Sphaerotilaceae*; Genus *Sphaerotilus* KÜTZING 1833.

Typenspecies: *Sphaerotilus natans* KÜTZING.

Ordo 2: Siderobacteriales PRIBRAM 1929.

Umscheidete oder umkapselte Zellen mit Ablagerungen von Eisen.

Familia 1: *Chlamydotrichaceae*. Mit den durch unverzweigte Fäden ausgezeichneten Gattungen: *Leptothrix*, *Crenothrix* und der verzweigte Fäden aufweisenden Gattung *Clonothrix*.

Familia 2: *Siderocapsaceae* (kurze Zellen bildend) mit den Gattungen: *Didymohelix*, *Siderocapsa*, *Sideromonas*.

Ordo 3: Thiobacteriales BUCHANAN 1918.

Körnchen freien Schwefels oder Bacteriopurpurin oder beides enthaltend.

Mit den Familien: *Rhodobacteriaceae* MIGULA 1900 (mit 24 Genera)

Beggiatoaceae MIGULA 1900 (mit 3 Genera)

Achromatiaceae BUCHANAN 1918 (mit 4 Genera),

Ordo 4: Myxobacteriales BUCHANAN 1918.

Schleimige Anhäufungen bildend. Später Einkapselung.

Mit den Familien: *Polyangiaceae* PRIBRAM 1929 (mit 2 Genera)

Myxococcaceae PRIBRAM 1929 (mit 1 Genus).

(Hinsichtlich der Einzelheiten über die letzte Subclassis, die eines größeren medizinischen Interesses entbehrt, sei auf das Original verwiesen.)

Mit der beispieleweisen Anführung des PRIBRAMSchen Systems der Schizomycetes möchte ich nicht zum Ausdruck bringen, daß ich ihm allenthalben zustimme. Auf manchen Gebieten, auf denen ich eigene Erfahrungen habe, bin ich vielmehr anderer Ansicht. Hierauf kann ich hier nicht eingehen. Als Beispiel eines Systems, das die ganze Classis Schizomycetes umfaßt, erschien es mir zur Kennzeichnung des gegenwärtigen Standes als geeignet.

III. Die Anwendung nomenklatorischer Grundsätze und Regeln.

Für das systematische Arbeiten ist die Kenntnis der Nomenklaturregeln sowie der hauptsächlichlichen Systeme der Bakteriologie unerlässlich. Darüber hinaus ist ein eingehendes Studium der gesamten einschlägigen Literatur der Gruppe erforderlich, die der Bearbeitung unterliegt. Eine kurze Erörterung über den Gattungsnamen *Bacterium* und den Namen *Salmonella* sowie ein Versuch, unsere jüngsten Erkenntnisse hinsichtlich der letztgenannten Gruppe, der sog. „Paratyphusgruppe“, systematisch auszuwerten, sollen die Arbeitsmethode des systematischen Arbeitens kurz kennzeichnen.

1. Die Anwendung nomenklatorischer Regeln auf die Gattungsnamen *Bacterium* und *Salmonella*.

Die Gattung *Bacterium* EHRENBERG (1828) weist eine mangelhafte Diagnose auf; das der Gattungsdiagnose beigegebene *Bacterium triloculare* ist heute nach seiner Beschreibung nicht mehr zu identifizieren. Wohl allgemein gilt heute *Bacterium* EHRENBERG als nomen nudum.

COHN (1872) hat das Genus *Bacterium* grundlegend emendiert und mit der Art *Bacterium termo* belegt. Mit der größten Wahrscheinlichkeit hat der ersten Beschreibung des *Bacterium termo* eine Reinkultur *nicht* zugrunde gelegen, was den Anlaß gab, daß verschiedene in der Systematik erfahrene Bakteriologen (BUCHANAN, CASTELLANI und CHALMERS, BERGEY) auch das COHNSche Genus *Bacterium* verworfen haben, wozu ihnen die Artikel 51 quater und sexies der Nomenklaturregeln das Recht geben; darnach muß ein Gruppenname verworfen werden, wenn er dauernd zu Verwirrung und Irrtümern Anlaß gibt bzw. wenn die Gruppencharaktere von 2 oder mehreren nicht zusammengehörigen Elementen abgeleitet sind. Namentlich die Ergänzung, die das *Bacterium* COHN durch MIGULA erfuhr (unbewegliche Stäbchen mit Milzbrandbacillus als Typus), hat starke Verwirrung veranlaßt. Vor MIGULA bereits hatte jedoch ZOPF sowie HUEPPE die Gattungsdiagnose COHNs in besonders geschickter Weise dahin ergänzt, daß diese Gattung der alten COHNSchen Gattung *Bacillus* gegenüberstand; die letztgenannte umfaßte von Haus aus alle Stäbchenbakterien, die Endosporen bildeten (*Bacillus subtilis* als Typus, weiterhin *Bacillus anthracis*), das Genus *Bacterium* COHN nach der Ergänzung durch ZOPF sowie HUEPPE alle sporenlosen. LEHMANN und NEUMANN haben das Genus *Bacterium* COHN em HUEPPE anerkannt, offenbar als Nomen conservandum unter Zurückstellung schwerer Bedenken, die gegen diesen Namen von den Nomenklaturregeln her bestehen. Diesem Vorgehen ist so lange zuzustimmen, wie das alte große Genus in dieser Umgrenzung haltbar erscheint; sobald sich jedoch eine Aufspaltung — unsystematische Gruppenbildungen bestehen schon seit vielen Jahren — der Gattung endgültig notwendig erweist, ist es wohl ratsam, eine Beibehaltung des alten Genusnamens *Bacterium* für eines der neu geschaffenen Genera zu unterlassen; will man ihn durchaus beibehalten, so wäre daran zu denken, ihn in Anlehnung an ORLA JENSEN für die ganze oder einen Teil der gegenwärtigen „Typhus-Coligruppe“ vorzusehen. Annehmbar wird man sich aber der Begründung (Artikel 51 quater) nicht verschließen können und den Namen als Gattungsbezeichnung vollständig weglassen.

In das Genus *Bacterium* hat LEHMANN neben anderen größeren Gruppen auch die vielfach als Coli-Typhusgruppe bezeichnete Gruppe eingereiht. In dieser Gruppe unterscheidet er neben *Bacterium typhi*, *Bacterium coli* und *Bacterium dysenteriae* (jeweils nebst den diesen Hauptarten nahestehenden Bakterienarten) eine *Sammelart Bacterium Salmonella*, die alte Gruppe der Paratyphusbacillen. Die meisten der in dieser Sammelart von LEHMANN aufgeführten Arten hat BERGEY in das Genus *Salmonella* eingereiht. Den Namen *Salmonella* hat LIGNIÈRES¹ (1900) als Genusnamen mit dem Typus des SALMONSchen Hog-Cholera-bacillus geschaffen. Gegen den Namen „*Salmonella*“ (als Gruppen-

¹ LIGNIÈRES: Bull. Soc. gén. Méd. Vet., N. s., 18, 389 (1900).

bezeichnung) wendet ELKELES ein, daß diese Bezeichnung unberechtigt sei, weil nach einer Angabe von TH. SMITH dieser oder BILLINGS — nicht aber SALMON — den Hog-Cholera-bacillus gefunden habe. An anderer Stelle spricht ELKELES von einem geschichtlichen, einem klinisch-praktischen, einem theoretisch beschreibenden und einem kombinierten Benennungsprinzip, um dann mit derselben Begründung wie oben aus geschichtlichen Gründen zu einer Ablehnung des Namens Salmonella zu kommen. Der *Ansicht ELKELES über die vierfachen Benennungsprinzipien muß widersprochen* werden, weil sonst — das kombinierte enthält ja wohl eine ganze Reihe von weiteren „Prinzipien“ — jeder Autor nach seinem eigenen Prinzip handeln würde, so daß wir uns endlich tatsächlich nicht mehr verstünden, wenn von einer Bakteriengruppe die Rede ist. Anzuerkennen ist nur das in den Nomenklaturregeln niedergelegte Prinzip. *Der Gattungsname Salmonella ist nach den Nomenklaturregeln richtig gegeben und gültig*; daran vermag auch der Nachweis nichts zu ändern, daß TH. SMITH oder BILLINGS oder irgendein dritter das Bakterium zuerst beschrieben hat. Etwas anderes wäre es aber, wenn bereits vor LIGNIÈRES ein Autor eine Gattung mit dem gleichen Umfange benannt hätte. LEHMANN hat deshalb *vollkommen Recht*, einer *Artengruppe* von Bakterien, die der von LIGNIÈRES zusammengefaßten Gruppe *Salmonella* entspricht, diesen *Namen zu geben*. Daß die Schaffung einer Sammelart systematisch nicht regelrecht ist, ist dabei LEHMANN sicherlich bewußt gewesen; es ist eine Verlegenheitsschöpfung, zu der ein Autor durch die unvermeidlichen Mängel der Nomenklaturregeln dann kommen mag, wenn ihm die vorhandenen gemeinsamen Unterschiede zur Aufstellung eines selbständigen Genus nicht ausreichend erscheinen.

2. Die Anwendung der jüngeren Erkenntnisse über die Gliederung der Gattung Salmonella in systematischer Hinsicht.

Die erste Art der Gruppe Salmonella haben SALMON und SMITH (1885) als „Bacillus of Hog Cholera“ beschrieben. Die *erste regelrechte Benennung hat KRUSE*¹ mit *Bacillus suipestifer* vorgenommen. Die von LEHMANN und NEUMANN angegebenen Namen *Bacterium cholerae suum* (MIGULA) L. und N., den MIGULA² als Synonym, „Bacillus cholerae suum MIGULA in ENGLER und PRANTL, Natürliche Pflanzenfamilien 1895“, angibt, habe ich in MIGULAS Beitrag zu letztgenanntem Werke *nicht* feststellen können; obwohl auch BERGEY das gleiche Synonym mit der gleichen Literaturangabe (ohne Seitenzahl) zitiert, glaube ich, daß diese Zitate aus ENGLER-PRANTL auf einem Irrtum beruhen. Der von SALMON und SMITH erstmalig beschriebene Erreger hat demnach das Epitheton speciale *suipestifer* von KRUSE regelrecht erhalten.

Das *Bacterium enteritidis* Gärtner 1888 ist von GÄRTNER von Anfang an *regelrecht benannt* worden und hat deshalb kaum jemals Schwierigkeiten der Benennung geboten. Das gleiche gilt von dem von KÄNSCHE erstmalig beschriebenen *Bacterium breslaviense*, das im gleichen Jahre seiner Entdeckung von KRUSE³ *richtig* (als *Bacillus breslaviensis*) benannt wurde. Sein richtiger Name ist *Bacterium breslaviense* (KRUSE) K. B. LEHMANN 1927. Nach unserer heutigen Auffassung ist das *Bacterium typhi murium* LOEFFLERS (1892) mit dem *Bacterium breslaviense* identisch; nach den Regeln der Nomenklatur hätte der letztgenannte jüngere dem LOEFFLERSchen Namen (*Bacterium typhi murium* LOEFFLER 1892⁴) zu weichen. Da Mäusetyphus keine etwa dem Namen Milchsäure (wie *Bacillus acidi lactici*) gleich zu erachtende Bezeichnung eines Begriffes ist, so müßte eine Kürzung zur

¹ KRUSE: Flügel, Mikroorganismen, Bd. 2, S. 401. 1896.

² MIGULA: System der Bakterien, Bd. 2, S. 759. 1900.

³ KRUSE: Flügel, Mikroorganismen, Bd. 2, S. 377. 1896.

⁴ Zbl. Bakter. B 11, 134.

Binomität erfolgen, was nur zu *Bacillus murium* möglich wäre, da *Bacillus typhi* ein Synonym zu *Bacillus typhosus* Zopf ist, das von SCHROETER regelrecht gegeben wurde. Da nun überdies eine ganze Reihe neuerlich nachgeprüfter unter der Bezeichnung „*typhi murium*“ gehender Stämme als zur enteritidis (GÄRTNER)-Gruppe gehörig befunden wurden, erscheint es angezeigt, diesen ältesten berechtigten Namen zugunsten des nächstältesten fallen zu lassen; der rechte Name ist demnach meines Erachtens *Bacterium breslaviense* (KRUSE) K. B. LEHMANN 1927.

Etwas schwieriger liegen die Verhältnisse hinsichtlich der Benennung der beiden *erstmalig* von SCHOTTMÜLLER¹ beschriebenen Arten der „Paratyphusgruppe“. In den Arbeiten der Jahre 1900 und 1901 hat SCHOTTMÜLLER zwar die Begriffe Paratyphus und Paratyphus-bacillus aufgestellt, einen wissenschaftlichen Namen diesen Bakterien aber nicht gegeben.

BRION und KAYSER² haben (1902) den von SCHOTTMÜLLER beschriebenen Stämmen (der Fälle KRENZIN, KÖCHER, SEEMANN, THOT) den Namen „*Bacterium paratyphi Typus B*“ und den anderen SCHOTTMÜLLERSCHEN Stämmen (der Fälle MÜLLER und BARG) den Namen „*Bacterium paratyphi Typus A*“³ gegeben, überdies einen Stamm des letztgenannten Typus beschrieben. Diese von BRION und KAYSER gewählten Namen bedeuten wohl, daß es eine Art *Bacterium paratyphi* mit zwei Varietäten „A“ und „B“ gibt, daß es sich also im Gegensatz zu der Anschauung SCHOTTMÜLLERS nicht um zwei Arten handelt. Dagegen hat sich nun SCHOTTMÜLLER 1904 (l. c.) gewandt, indem er diese Benennungsweise zurückweist und dem von BRION und KAYSER als „B“ bezeichneten Typus einen besonderen Artnamen „*Bacillus paratyphosus alcalifaciens*“ gibt; den BRION-KAYSERSCHEN „*Typus A*“ jedoch benennt er nicht. Späterhin ist das Epitheton „paratyphosus“ in den verschiedensten Umgrenzungen verwendet worden, deren weiteste u. a. auch die regelrecht benannten Arten *Bacillus suipestifer* und *Bacillus enteritidis* einbezog; das Epitheton enteritidis ist als Gruppenbezeichnung für den GÄRTNERSCHEN und KÄNSCHESCHEN *Bacillus* verwendet worden usw.

Auf die vielen *Wandlungen der Nomenklatur der „Paratyphusgruppe“* soll hier nicht eingegangen werden; es kann auch nicht darauf zurückgekommen werden, ob vielleicht bereits vor SCHOTTMÜLLER ein Stamm gleicher Art beschrieben und vielleicht auch regelrecht benannt worden ist. Nach meiner Kenntnis ist SCHOTTMÜLLER der erste gewesen, der die beiden in Europa heute noch vorwiegend als „Typus A“ und „Typus B“ im engeren Sinne des *Bacterium paratyphi* benannten Arten in einer solchen Weise beschrieben hat, daß wir sie wieder erkennen. Nehmen wir also die erste Veröffentlichung SCHOTTMÜLLERS als Ausgangspunkt, so wird man heute wohl überwiegend der ursprünglichen Ansicht SCHOTTMÜLLERS zustimmen, daß die beiden von BRION und KAYSER als „*Typen*“ bezeichneten *Bakteriengruppen Arten* und nicht Varietäten einer Art sind. Namentlich ist von jeher der Typus A in Gegensatz zu den übrigen alten Gruppen (Typus B, *B. suipestifer*, *B. enteritidis*) gestellt worden⁴. Dann ist aber auch eine Benennung „*Typus A*“ und „*Typus B*“ nicht angängig. BRION und KAYSER haben ihrer Beschreibung einen eigenen Stamm des Typus A zugrunde gelegt; SCHOTTMÜLLER hat den Typus A unbenannt gelassen; beides spricht dafür, die Bezeichnung „paratyphi (BRION und KAYSER)“ für den alten Typus A gelten zu lassen. Als Name für den Typus A des *Bacterium paratyphi* BRION und KAYSER erscheint mir *Bacterium paratyphi* (BRION und KAYSER 1902) BERGEY et al 1923 angezeigt.

Für den bisherigen Typus B würde den nächsten Anspruch der Name haben, den SCHOTTMÜLLER ihm gegeben hat: „*Bacillus paratyphosus alcalifaciens*“. Bei einfacher Kürzung zur Binomität würde sich *Bacillus paratyphosus* ergeben; dieser Name bietet durch den reichlichen Gebrauch des Epitheton speciale „paratyphosus“ in den verschiedensten Umgrenzungen offenbar dauernd zu Verwirrungen und Irrtümern Anlaß (Art. 51 quater

¹ SCHOTTMÜLLER: Dtsch. med. Wschr. 1900, Nr 32, 511; Z. Hyg. 36, 368 (1901); Münch med. Wschr. 1904, Nr 7/8, 294, 349.

² BRION u. KAYSER: Münch. med. Wschr. 1902, Nr 7 u. 8, 294, 349.

³ Die Gruppenbezeichnung „Typus“ gibt es regelrecht nicht; die Regeln verstehen unter „Typus“ eine Familie, Gattung, Art, Varietät usw. oder ein Exemplar, das zur Charakterisierung der jeweils systematisch übergeordneten Gruppe dieser beizulegen ist. (Anhang II, Art. 15 bis; s. a. S. 652). In einem anderen Sinne sollte das Wort Typus unter allen Umständen vermieden werden.

⁴ Siehe u. a. SEIFERT: Z. Hyg. 63, 273 (1909).

Nomenklaturregeln). Es bliebe die Möglichkeit, zu *Bacillus alcalifaciens* zu kürzen; dieser Kürzung würde auch die Ähnlichkeit mit dem Epitheton alcaligenes nicht entgegen stehen. Dies wäre noch weniger dann der Fall, wenn die Überführung von dem bisherigen Genus Bacterium in ein Genus Salmonella erfolgen würde. Will man dieses an sich regelrechte Epitheton speciale (es gibt noch einige Bakterien mit der Artbezeichnung alcalescens ebenfalls aus dem großen Genus Bacterium COHN em. HUEPPE) zur Vermeidung von Verwechslungen und Irrtümern umgehen, so erscheint es mir empfehlenswert, dem Vorschlage von WINSLOW, KLIGLER und ROTHBERG¹ zu folgen und dem bisherigen Typus B im engsten Sinne die Speziesbezeichnung „Schottmuelleri“ zu geben. Man hat sich vielfach im Sprachgebrauch als Vulgärbezeichnung daran gewöhnt, unter „SCHOTTMÜLLER-Stämmen“ diese Bakteriengruppe zusammenzufassen, so daß sich dieser ebenfalls in BERGEYS Manual übergegangene Namen leicht einbürgern und namentlich zu Irrtümern keinen Anlaß geben dürfte. Für den Typus B des Bacterium paratyphi BRION und KAYSER im engsten Sinne — die hauptsächlich erstmalig von SCHOTTMÜLLER beschriebenen Stämme umfassend — halte ich nach allem die Artbezeichnung „Schottmuelleri“ für gegeben; der Name würde demnach lauten *Bacillus Schottmuelleri* WINSLOW, KLIGLER et ROTHBERG 1919.

Im Laufe der späteren Zeit sind eine ganze Reihe von weiteren Arten beschrieben worden, die heute zur „Paratyphusgruppe“ gestellt werden. Ein Teil von ihnen sind regelrecht als Arten benannt worden: Bacterium abortivoequinum, abortus ovis, gallinarum usw. Andere Glieder der alten „Paratyphusgruppe“ sind als „Typen“ (SCHÜTZE, WHITE, KAUFFMANN usw.) geführt worden, ohne einen regelrechten Namen aufzuweisen (vgl. Fußnote 3, S. 669). Diese „Typen“ sind teils Minusvarianten von benannten Arten (z. B.) Typ BINNS von Bacterium breslaviense), teils sind sie serologisch besonders gekennzeichnete Glieder. Wenn man den letzteren durch entsprechende Benennung Artcharakter verleiht, so muß man sich bewußt bleiben, daß diese Arten bei weiterer Erforschung der Gruppe als Varianten anderer Arten erkannt werden können, vielleicht sogar zu Formen herabsinken können. Damit muß jedoch allenthalben in der Systematik gerechnet werden; man kann die Systematik jeweils nur nach dem jeweiligen Stande der Wissenschaft aufstellen und sie wird immer mit neuen Erkenntnissen Umwandlungen unterliegen. Jedenfalls ist das relativ seltene Auffinden gewisser Typen kein Grund, sie systematisch mit einer Bezeichnung zu versehen, die nomenklatorisch unmöglich ist.

Die Benennung und Rangstellung der „Paratyphusgruppe“ wird gegenwärtig verschieden gehandhabt; während BRUCE WHITE², PRIBRAM³ und BERGEY⁴ ein Genus Salmonella anerkennen, stellt K. B. LEHMANN⁵ eine Sammelart Bacterium Salmonella auf. Übereinstimmend verwenden alle vier die Bezeichnung „Salmonella“ als Sammelbegriff für die „Paratyphusgruppe“. Nach dem Umfange entspricht die Gattung bei PRIBRAM und BERGEY etwa der Sammelart bei LEHMANN, während WHITE auf Grund der serologischen Verwandtschaft die Arten „morgani“ und „columbensis“ (die BERGEY in die Gattung einbezieht) als außerhalb der Gattung stehend bezeichnet und die Art „typhosa“⁶ (die BERGEY und LEHMANN außerhalb der Gruppe Salmonella stellen) und moribificans

¹ WINSLOW, KLIGLER u. ROTHBERG: J. Bacter. 4, 473 (1919).

² BRUCE WHITE: A system of bacteriology in relation to medicine 4, 86 (1929).

³ PRIBRAM: J. Bacter. 18, 371.

⁴ BERGEY: Manual of determinative Bacteriology, 3. Aufl., 339. 1930.

⁵ LEHMANN, K. B.: Bakter. Diagnostik, 7. Aufl. 2, 402 (1927).

⁶ Das Epitheton „typhosa (ZOPF 1885)“ ist allein berechtigt; das heute bevorzugt verwendete Epitheton „typhi“ ist erstmalig von SCHROETER 1886 angegeben worden, der ZOPFs Namen bereits zitiert; EBERTH und GAFFKY haben einen wissenschaftlichen Namen nicht gegeben (cf. ZOPF: S. 126, SCHROETER: S. 165).

bovis (die BERGEY in Flavobacterium einreihet) in die Gattung einbezieht. WHITE (überdies auch andere englische Bakteriologen) halten also die *serologisch feststellbaren verwandtschaftlichen Merkmale für die natürlicheren*, verglichen mit den biochemischen Stoffwechseleigenschaften. Nach dem Vorgehen in der Phanerogamensystematik kann ihm hierzu die Berechtigung nicht abgesprochen werden (vgl. MEZ, l. c.). Abgesehen von diesen Unterschieden der Umgrenzung ist namentlich hervorzuheben, daß die genannten vier Systematiker der letzten Jahre übereinstimmend der Paratyphusgruppe die Bezeichnung „Salmonella“ gegeben haben. Es kann demnach keinem Zweifel unterliegen, daß die Gruppenbildung gerechtfertigt und notwendig ist; dies bestätigt auch ausdrücklich ELKELES vom praktischen Standpunkte des Verständnisses, glaubt aber (siehe oben) den Namen Salmonella ablehnen zu müssen. Die *Zusammenfassung* sucht ELKELES auf *einem nomenklatorisch unmöglichen Wege zu erreichen*; er schlägt vor, jeweils das „Kennwort“ „paratyphosus“ allen Arten unmittelbar nach dem Genusnamen Bacterium beizugeben und dann erst das eigentliche Epitheton speciale folgen zu lassen. Daß überdies noch eine restlose Verwirrung durch willkürliche (nämlich klinisch bedingte) Verwendung regelrechter Artbezeichnungen zustande gebracht wird, sei nebenher erwähnt; so ist z. B. das Epitheton „enteritidis“ zwar für den GÄRTNERSchen berechtigt, für den KÄNSCHESchen aber vollständig regelwidrig; unter Bacterium paratyphosum enteritidis Breslau kann man unmöglich das Bacterium breslaviense, sondern *besten Falles* ein Bacterium enteritidis verstehen, das in Breslau gefunden wurde und eine geringe besondere Abweichung aufweist, die vielleicht als „Forma“ gewertet werden kann. Durch die *Annahme eines Genus Salmonella wird jedenfalls das hauptsächlich von ELKELES hervorgehobene Bedürfnis* erfüllt, daß *jede Art als zu dieser Gattung gehörig gekennzeichnet* wird.

Die Abgrenzung dieser Gattung geschieht entweder nach der Diagnose K. B. LEHMANNs (für die Sammelart Bacterium Salmonella), die wohl die engste ist, oder nach BERGEYs bzw. PRIBRAMs Angaben (alle drei Abgrenzungen auf dem Stoffwechsel der Bakterien beruhend) oder endlich auf WHITEs Diagnose (vorzüglich auf der serologischen Verwandtschaft beruhend). Der phylogenetisch am besten begründete Umfang der Gattung scheint mir der von BRUCE WHITE zu sein:

Genus: *Salmonella* LIGNIÈRES 1900 em. WHITE 1929.

„Ein großes Genus serologisch verwandter, gramnegativer und nicht sporender Stäbchen im allgemeinen $0,4-0,6 \mu$: $1,0-3,0 \mu$, aber bisweilen lange Fäden bildend; mit bestimmten Ausnahmen normalerweise in einer beweglichen peritrich begeißelten Form vorkommend; färberisch und morphologisch tatsächlich dem *B. typhosus* ähnlich; Unvermögen, Laktose oder Saccharose zu spalten, Milch zur Gerinnung zu bringen, Gelatine zu verflüssigen oder Indol zu bilden; sie greifen Glucose regelmäßig an und zwar gewöhnlich mit, gelegentlich ohne Gasbildung. Alle bekannten Arten sind pathogen für Menschen oder Tiere oder für beide.“

Als Typenspecies verbleibt *Salmonella suipestifer*, entsprechend der ursprünglichen Angabe LIGNIÈRES. Die Gattung gehört nach BERGEYs Manual of determinative Bacteriology ed. III zu den Plantae cellulares des Regnum vegetabile, zur Divisio Schizophyta, zur Classis Schizomycetes NAEGELI 1857, zur Ordo Eubacteriales BUCHANAN 1917, zur familia Bacteriaceae COHN 1872, zur Tribus Bacteriae Comm. Soc. Amer. Bact. 1920.

Daß die *technisch-diagnostische Abtrennung* des Typhusbacillus (der *Salmonella typhosa* WHITE) nach wie vor auf Grund bakteriologischer Merkmale (kein Gas aus Glucose) vorgenommen wird, hat mit der systematischen Stellung

gar nichts zu tun. Die Umbenennung wird selbstverständlich sich nur allmählich einbürgern. Die Gemeinschaft des O-Antigens von *Salmonella enteritidis* (GÄRTNER) BERGEY et al 1925 und von *Salmonella typhose* (ZOPF) WHITE deutet auf eine so nahe phylogenetische Verwandtschaft hin, daß sie durch den Unterschied bei der Glucosespaltung (Gas oder kein Gas) unmöglich aufgehoben werden kann. Dies wird namentlich bei Berücksichtigung des Umstandes einleuchten, daß ein anderes Glied der Gattung *Salmonella* mit dem gleichen O-Antigen, *Salmonella gallinarum* (KLEIN) BERGEY et al. (*Metasalmonella gallinarum* (KLEIN) WHITE), in sehr variabler Weise teils aerogen, teils anaerogen ist.

Ohne auf die bakteriologischen Möglichkeiten der Trennung in Untergruppen hier einzugehen, wäre noch zu erörtern, ob die bisherigen serologischen Untersuchungen Ergebnisse gezeigt haben, die eine weitere Unterteilung des Genus *Salmonella* gestatten. Eine Gruppierung hat KAUFFMANN¹ nach den thermostabilen O-Antigenen vorgenommen und bezeichnet die hinsichtlich des O-Antigens verwandten Gruppen mit A, B, C, G sowie L. Um dieser Unterteilung die systematische Form zu geben, halte ich eine Einteilung in die sectiones novae

Asalmonia	gleich	der	Gruppe	A	KAUFFMANN'S	(l. c.)
Besalmonia	„	„	„	B	„	„
Cesalmonia	„	„	„	C	„	„
Gesalmonia	„	„	„	G	„	„
Elsalmonia	„	„	„	L	„	„

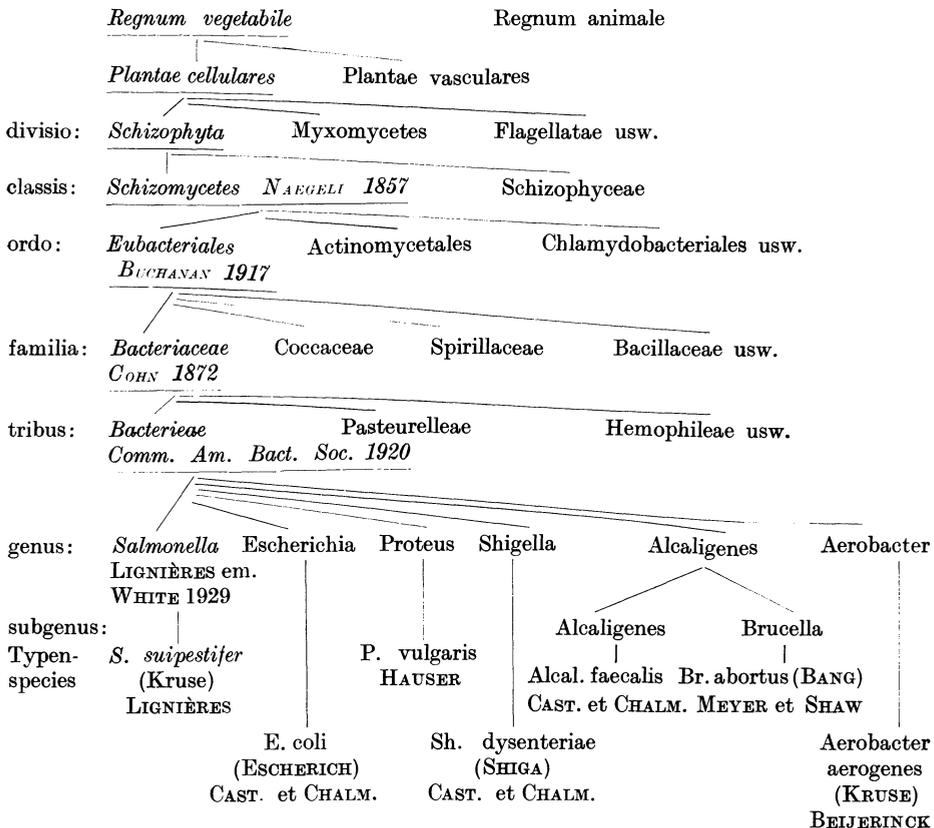
für angezeigt. Diese Namen haben nur rein systematische Bedeutung und treten im allgemeinen im Namen nicht hervor; sie dienen nur dann zur Kennzeichnung einer Art, wenn die Zugehörigkeit zu einer der KAUFFMANN'Schen Gruppen zum Ausdruck gebracht werden soll; dies geschieht z. B. regelrecht durch die Schreibweise: *Salmonella* (Gesalmonia) *enteritidis*. Namentlich erhoffe ich von der Einführung der Sektionen, daß die Verwendung der bereits in so sehr verschiedener Umgrenzung angegebenen Buchstaben A, B, und namentlich C auf die KAUFFMANN'Schen Gruppen verhindert wird. Aus den gewählten Sektionsnamen ist ihre Zugehörigkeit zur Gattung *Salmonella* und die Originalbezeichnung KAUFFMANN'S leicht zu erkennen.

Die Benennung der einzelnen Glieder der Gattung *Salmonella* LIGNIÈRES em WHITE steht für einen großen Teil bereits regelrecht fest; die bisher als „Typen“ geführten Gruppen müssen zu Adjektiven nach den einschlägigen Empfehlungen umgewandelt werden. Welche der unteren Gruppen nun als Arten, welche als Unterarten oder Varietäten zu führen sind, kann sehr strittig sein. Es fehlt ein sicherer Maßstab dafür, in welcher Weise die serologischen Ergebnisse stammesgeschichtlich für die Stellung innerhalb der Gattung zu werten sind. WHITE geht bei der Stammesverwandtschaft der einzelnen Glieder der *Salmonella*-Gruppe von der Ansicht aus, daß die diphasischen (unspezifische und spezifische H-Antigene [ANDREWS] aufweisenden) kleinen Gruppen die ursprünglichen Formen darstellen und daß aus ihnen (aus den noch vorhandenen oder aus ausgestorbenen) die monophasischen Gruppen (H-Antigene nur der spezifischen oder nur der unspezifischen Art aufweisend) durch Unterdrückung einer Phase entstanden sind, und daß die „aphasische“ Gruppe (kein H-Antigen aufweisend; *Metasalmonella* WHITE) durch dauernden Verlust beider Phasen entstanden ist. Da es gegenwärtig noch labile Minusvarianten hinsichtlich der H-Antigene

¹ KAUFFMANN: Zbl. Bakter. I Orig. **119**, 155 (1930).

gibt, so würden die monophasischen und Metasalmonellastämme nur stabilisierte Minusvarianten der ursprünglich stets diphasischen Salmonellaarten darstellen. Stammesgeschichtlich würden demnach alle diphasischen die primitiveren, alle monophasischen die höheren und die aphasischen (Metasalmonella) die jüngsten Vertreter darstellen. Außer dem starken Übergreifen der unspezifischen, kommt noch ein weitgehendes Übergreifen bestimmter spezifischer H-Antigene in Betracht. Man wird gut tun, die weitere stammesgeschichtliche Einteilung zu verschieben bis weitere Ergebnisse uns erkennen lassen, in welcher Weise die aufgedeckten serologischen Beziehungen stammesgeschichtlich zu werten sind. In einzelnen Fällen wird man allerdings auch jetzt schon „Formen“ bilden können, um variable Gruppen zu kennzeichnen. Um die Typenbezeichnung systematisch auszudrücken, müssen die bisherigen Typennamen zu Adjektiven latinisiert werden.

Die Gattung Salmonella ist in ihrer Stellung innerhalb des botanischen Systemes durch folgende Übersicht gekennzeichnet, wobei die Gruppenanordnung bis zur divisio nach HEGI, von ordo ab nach BERGEY ed. III (außer den Gattungen Salmonella und Alcaligenes) durchgeführt ist.



Die einzelnen Bestandteile der Gattung Salmonella sind in der von KAUFFMANN angegebenen Reihenfolge (l. c. S. 157, „Antigentabelle“) und mit den von KAUFFMANN angegebenen serologischen Merkmalen in folgender Weise zu benennen und unter die angegebenen Sektionen zu verteilen:

Sectio: *Asalmonia* s. n. Typenspecies: *Salmonella paratyphi*.

Species: *Salmonella paratyphi* (BRION et KAYSER 1902) BERGEY et al.
Salmonella senftenbergensis n. sp.

Sectio *Besalmonia* s. n. Typenspecies: *Salmonella Schottmuelleri*.

Species: *Salmonella Schottmuelleri* (WINSLOW et al. 1919), BERGEY et al.

„ *Salmonella breslaviensis* (KRUSE 1896) n. sp. mit *forma* *Binnisi* n. f.

„ *Salmonella Stanleyi* n. sp.

„ *Salmonella readingensis* n. sp.

„ *Salmonella derbyensis* n. sp.

„ *Salmonella equina* (JANUSCHKE 1923) n. sp.

„ *Salmonella ovis* (SCHERMER et EHRLICH 1921, JANUSCHKE 1923) n. sp.

„ *Salmonella brandenburgensis* n. sp.

Sectio *Cesalmonia* s. n., Typenspecies: *Salmonella suipestifer*

Species: *Salmonella suipestifer* (KRUSE 1896), BERGEY et al. 1925 mit *forma* *kunzen-*
dorfensis n. f.

„ *Salmonella Glaesseri* mit *forma* *voldagsenensis* n. f.

„ *Salmonella orientalis* n. sp.

„ *Salmonella Thompsoni* n. sp. mit *forma* *berolinensis* n. f.

„ *Salmonella Virchowii* n. sp.

„ *Salmonella oranienburgensis* n. sp.

„ *Salmonella potsdamensis* n. sp.

„ *Salmonella newportensis* n. sp.

„ *Salmonella morbificans* (BASENAU 1893) n. sp.

Sectio *Gesalmonia* s. n., Typenspecies: *Salmonella enteritidis*.

Species: *Salmonella enteritidis* (GÄRTNER 1888), CASTELLANI et CHALMERS 1919.

„ *Salmonella rostockensis* n. sp. mit *forma* *dublinensis* n. f.¹

„ *Salmonella moscwaensis* n. sp.

„ *Salmonella typhosa* (ZOFF 1885), WHITE 1929.

„ *Salmonella sendaiensis* n. sp.

„ *Salmonella daressalaamensis* n. sp.

„ *Salmonella gallinarum* (KLEIN 1889) BERGEY et al.

Sectio *Elsalmonia* s. n., Typenspecies: *Salmonella londonensis*.

Species: *Salmonella londonensis* n. sp.

Die Unterscheidung dieser zahlreichen Arten wird auf Widerspruch stoßen. Ich möchte jedoch zu überlegen geben, daß sich die alte Art *Salmonella breslaviensis*, die wohl allgemein als Art anerkannt ist, sich in keiner Weise serologisch mehr von *Salmonella Schottmuelleri* unterscheidet als die Art *Salmonella readingensis*. Daß es angezeigt erscheint, dann, wenn sich die Annahme von WHITE als richtig erweist, daß monophasische Arten stabilisierte Minusvarianten diphasischer Arten sind, jenen die Stellung von Subspecies, Varietäten oder Formen zuzuweisen, ist zuzugeben; selbstverständlich kann dies erst dann geschehen, wenn die zugehörigen diphasischen Stämme bekannt sind. Es ist auch möglich, daß sich alle Arten der Sectio *Gesalmonia* mit dem spezifischen H-Antigen g von einer gemeinsamen Urform durch Verlust verschiedener spezifischer Antigene ableiten lassen. Da jedoch systematisch jedes Individuum zu einer Species gehören muß, und eine Unterbringung in eine supponierte tatsächlich unerwiesene Art nicht angängig ist, so ist hier mit der Schaffung von Gruppen unterhalb der Species den systematischen Regeln nicht entsprochen. Es ist also nur in den Fällen, in denen die diphasische und die monophasische Form bekannt sind, möglich, diese jener systematisch unterzuordnen; die nur monophasisch bekannten Formen sind demnach als Arten zu führen. Stellt man sich jedoch auf den Standpunkt, daß eine derartige Trennung überhaupt nicht erforderlich

¹ Bei KAUFFMANN l. c. umgekehrte Reihenfolge.

ist, dann muß auch die Trennung der *Salmonella Schottmuelleri* von der *Salmonella breslaviensis* aufgegeben werden. Das würde jedoch meines Erachtens einen Rückschritt bedeuten. Gerade die Praxis verlangt ganz bestimmt eine weitgehende Unterscheidung. Dieses sollte jedoch stets im Rahmen und niemals außerhalb der Nomenklaturregeln vorgenommen werden, damit wir uns verstehen, wenn wir von einem Bacterium sprechen.

Zusammenfassung.

1. Es werden die jetzt gültigen Nomenklaturregeln in ihrer Anwendung auf die Bakteriologie und unter Hervorhebung der namentlich in der medizinischen Bakteriologie üblichen Verstöße gegen diese Regeln besprochen. Es wird hingewiesen auf die wertvollen Ergänzungen der Regeln durch die Beschlüsse der amerikanischen Botanischen Gesellschaft, die im großen und ganzen durch den 5. Internationalen Botanischen Kongreß als Regeln angenommen worden sind.

2. Bei Erörterung der gruppentrennenden Merkmale wird der Standpunkt vertreten, daß auch in höheren Gruppen als den Arten physiologische Merkmale zur Gruppenbildung herangezogen werden müssen, wenn man nicht durch regelwidrige Bildung von wilden Gruppen die Systematik der Bakterien gefährden lassen will. Auf die Bedeutung serologischer Untersuchungen für die Erforschung der Phylogenie und damit des natürlichen Systems der Pflanzen sowie ihre Anwendung auf die Bakterien wird hingewiesen. Nach den bisherigen Erkenntnissen scheinen die Bakterien eine erhebliche Vielstämmigkeit aufzuweisen. Als Beispiel einer weitgehenden Gruppentrennung der Schizomycetes wird **PRIBRAMS** System in den Hauptzügen wiedergegeben.

3. Am Beispiel des Genus *Bacterium* **COHN** em. **HUEPPE**, sowie an Hand der Entwicklung der Nomenklatur in der „Paratyphusgruppe“ wird die Anwendung der Nomenklaturregeln erörtert. Es wird die Berechtigung der Bildung eines Genus *Salmonella* **LIGNIÈRES** em. **WHITE** vertreten und anschließend eine systematische Gruppierung der Bestandteile dieser Gattung unter Zugrundelegung der serologischen „Typen“ **KAUFFMANN'S** durchgeführt.

4. In Anhängen werden die auf die Nomenklatur der Bakterien sich beziehenden Beschlüsse des 1. Internationalen Mikrobiologischen und des 5. Internationalen Botanischen Kongresses, sowie die auf dem letztgenannten Kongreß erfolgten Änderungen der botanischen Nomenklaturregeln wiedergegeben.

Anhang I.

Beschlüsse des I. Internationalen Kongresses für Mikrobiologie in Paris (1930).

Die Beschlüsse sind in französischem, deutschem und englischem Wortlaute in Bd. 2, S. 519 f. des Berichtes über den Kongreß enthalten (de la Rivière, **GILDEMERT** und **PLOTZ**). Diese Wortlaute sind nicht in allen Punkten übereinstimmend. Der hauptsächlichste Inhalt, der die Ansichten des Kongresses zum Ausdruck bringt, sei im folgenden (mit eigenen Bemerkungen) wiedergegeben (nur auszugsweise):

I. In das *Arbeitsgebiet der Mikrobiologen* fallen teils Tiere, teils Pflanzen, teils primitive Lebewesen. Den Nomenklaturregeln der Zoologie und Botanik ist bei der Benennung der Mikroorganismen insoweit zu folgen, als diese Regeln zu diesem Zwecke verwendbar und geeignet sind. Angesichts der besonderen Entwicklung der Bakteriologie in den letzten

50 Jahren und angesichts der besonderen beschreibenden Unterscheidungsmerkmale, die die Bakteriologie nötgedrungen entwickelt hat, ist es erforderlich, daß für die Bakteriennomenklatur besondere Vereinbarungen getroffen werden. *Die Internationale Gesellschaft für Mikrobiologie betrachtet die Nomenklatur der Bakterien als Teil ihres ständigen Aufgabebereiches.*

II. Die Bakteriennomenklatur soll in die *Hand eines einzigen Ausschusses* gelegt werden, der *unter der Führung der Internationalen Gesellschaft für Mikrobiologie* steht. In diesem Ausschusse sollen alle Richtungen der Bakteriologie vertreten sein. Dieser „*Nomenklaturausschuß der Internationalen Gesellschaft für Mikrobiologie*“ wird hiermit ermächtigt und gegründet.

III. Dieser Nomenklaturausschuß soll sich zusammensetzen:

a) aus *zwei ständigen Sekretären*; je einer als hauptsächlicher Vertreter der medizinisch-ärztlichen Bakteriologie (zur Zeit St. JOHN BROOKS) und der übrigen bakteriologischen Gebiete (zur Zeit R. S. BREED).

b) aus *ständigen Mitgliedern* nach Vorschlag nationaler Mikrobiologenvereinigungen, wobei jeder Staat durch nicht mehr als drei Personen vertreten sein soll und aus durch Kooption vom Ausschuß gewählten Mitgliedern.

IV. Der *Aufgabenkreis* dieses Ausschusses umfaßt *alle mit der Nomenklatur zusammenhängenden Fragen* und die *Vorbereitung* des einschlägigen Gebietes *für die Kongresse*. Weiterhin gehört u. a. auch die Förderung monographischer Beschreibungen von Bakteriengruppen, der Kulturensammlungen, namentlich im Hinblick auf die Erhaltung von Speciestypen, usw. in sein Arbeitsbereich. [Hinsichtlich der *Nomina conservanda* (unter IV b) spricht der englische Text von „*Adoption of names for species and genera conservanda*“, der französische Text von „*l'adoption des noms de genera conservanda (et species)*“ und der deutsche Text von „*Namen von genera conservanda*“. Es ist nicht zu erkennen, ob der Beschluß *nomina generica et specifica conservanda* oder nur beizubehaltende Gattungsnamen vorsieht; später (unter VI) ist nur von einer Liste von „*Genera conservanda*“ die Rede, womit wohl „*Nomina generica conservanda*“ gemeint sind. *Nomina familiarum conservanda* sind nicht in Betracht gezogen].

V. Die vorerwähnten Beschlüsse sollen dem *Internationalen Botanischen Kongreß* in der Hoffnung, daß dieser den Beschlüssen zustimmt, und mit der Bitte, unterbreitet werden, seinerseits Mitglieder zu benennen, die bereit sind, dem Ausschusse beizutreten. [Dies ist geschehen und der 5. Internationale botanische Kongreß in Cambridge (1930) hat einstimmig den Beschlüssen zugestimmt und sich zur Mitarbeit bereit erklärt; er hat auch erklärt, daß er vorläufig nichts von sich aus allein unternehmen werde, um den höchst unbefriedigenden Stand der Bakteriennomenklatur zu bessern (s. Report of Proceedings: Vth Internat. Botanical Congress, p. 16, Resolution 1).]

VI. Als *Ausgangspunkt der Bakteriennomenklatur* wird *Linnés Species Plantarum ed. I, 1753 empfohlen*. [Wie aus den Verhandlungen des 5. Botanischen Kongresses hervorgeht (S. 576), hat BUCHANAN, der bei der Bearbeitung der Pariser Beschlüsse des Mikrobiologenkongresses mitgewirkt hat, diesen Zeitpunkt auf dem Botanischen Kongreß nicht vertreten, sondern beantragt eine derartige Festsetzung einer Beratung von Bakteriologen zu überweisen; dem Antrage entsprechend ist die Festlegung eines Zeitpunktes für den Beginn der Bakteriennomenklatur auf den nächsten Internationalen botanischen Kongreß verschoben worden¹.]

VII. Endlich wird auf die *große Bedeutung von Kulturensammlungen* für die Nomenklatur und Klassifizierung hingewiesen; solchen Sammlungen gebührt die Mitarbeit der Forscher durch Zusendung von neu gezüchteten Arten und die Unterstützung der Behörden und öffentlichen Körperschaften durch Überlassung von Mitteln zur Durchführung ihrer wichtigen Arbeiten.

A n h a n g II.

Die Internationalen Regeln der Botanischen Nomenklatur.

Diese Regeln liegen bisher endgültig in der Fassung vor, die sie nach den Beschlüssen der internationalen Kongresse in Wien 1905 und Brüssel 1910 erhalten haben². Sie sind durch die Beschlüsse des Internationalen botanischen Kongresses in Cambridge 1930 nicht

¹ S. a. Anhang II, Art. 19.

² Jena: Gustav Fischer 1912. Preis RM. 4,—.

unerheblich geändert worden. Der endgültige von der bevollmächtigten Redaktionskommission festgesetzte neue, jetzt gültige Wortlaut liegt zur Zeit noch nicht vor. Die Quellen, um die Änderungen feststellen zu können, sind: 1. Fifth International Botanical Congress, Cambridge, 16.—23. August 1930. Report of Proceedings. Edited for the Executive Committee by F. T. BROOKS and T. F. CHIPP. Cambridge 1931. 2. Recueil synoptique des documents destinés à servir de base aux débats de la sous-section de nomenclature du V. Congrès Internationale de Botanique, Cambridge (Angleterre) 1930, présenté au nom du Bureau permanent et des commissions de nomenclature par JOHN BRIQUET, Rapporteur général. 3. Avis préalable du Bureau permanent et des commissions de nomenclature sur les motions soumises aux débats de la sous-section de la nomenclature du V. Congrès Internationale de Botanique, Cambridge (Angleterre) 1930, présenté par JOHN BRIQUET, Rapporteur général. Die beiden letztgenannten Vorbereitungsschriften für den Kongreß sind bei dem Verlage R. Friedländer & Sohn, Berlin, zu beziehen.

Unter Zugrundelegung des alten offiziellen Textes¹ und der angeführten 3 Quellen sollen im folgenden die hauptsächlichsten Änderungen angeführt werden. In Ermangelung des offiziellen Textes, auf den ich ursprünglich nur zu verweisen gedachte, können die hier angeführten Übersetzungen zusammen mit dem alten offiziellen Text ein zusammenhängendes Bild der jetzt gültigen Regeln ergeben.

Kapitel I. Allgemeine Gesichtspunkte und leitende Grundsätze.

Art. 1. „Ein regelmäßiges von der großen Mehrzahl der *Botaniker befolgtes System* der Nomenklatur ist eine notwendige Vorbedingung für den Fortschritt der *Botanik*.“

Art. 2. „Namen und Formen, die einer Regel widersprechen“, werden als „*ungesetz-mäßige Namen oder Formen*“ bezeichnet; sonst sinngemäß fast unverändert.

Art. 3. „Die Regeln der Nomenklatur sollen einfach sein und müssen auf so klaren und triftigen Gründen beruhen, daß ein jeder sie begreift und annimmt.“

Art. 4. Unverändert.

Art. 5. „Wo Regeln fehlen, oder wo die Folgerungen aus den Regeln zweifelhaft sind, soll der herkömmliche Gebrauch befolgt werden.“

Art. 6. „Die botanische Nomenklatur ist unabhängig von der zoologischen Nomenklatur in dem Sinne, daß ein Pflanzename nicht zurückgewiesen werden kann, weil er mit einem Tiernamen identisch ist. Indessen sollen, wenn ein Lebewesen aus dem Tierreich ins Pflanzenreich überführt wird, seine zoologischen Namen unter der Form in die botanische Nomenklatur übernommen werden, die durch die Regeln der botanischen Nomenklatur vorgeschrieben sind; dasselbe gilt, wenn ein Lebewesen aus dem Pflanzen- ins Tierreich überführt wird.“

Art. 7. „Die wissenschaftlichen Namen aller Gruppen sollten aus dem Lateinischen oder Griechischen genommen werden. Wenn man sie einer anderen Sprache entnimmt oder sie willkürlich bildet, werden sie so betrachtet, als ob sie lateinisch wären. Die lateinischen Endungen sollten soweit wie möglich für die neuen Namen verwendet werden.“

Art. 8. „Die Nomenklatur umfaßt 1. Kunstausdrücke (Bezeichnungen), die die Rangordnung der systematischen Gruppen bezeichnen (Art. 10—14); 2. Namen, die einer jeden solchen Gruppe eigen sind.“

Art. 9. Unverändert.

Kapitel II. Bezeichnungsweise der Pflanzengruppen nach ihrem Wesen und ihrer gegenseitigen Stufenfolge.

Art. 10. „Jedes pflanzliche Einzelwesen (Individuum) mit Ausnahme der *Art- und Propfbastarde* gehört zu einer Art (Species), jede Art . . . usw.“ (unverändert).

Art. 11. Unverändert.

Art. 12. An Stelle „Zwischengruppen“ „*Kategorien*“ (= Begriffsfächer) und in Abs. 3 nach „Subsectio“ einschieben „*Series, Subseries*“: sonst unverändert.

Art. 13. An Stelle „Gruppen“ „*Kategorien*“. Sonst unverändert.

Art. 14. Unverändert.

Empfehlung I. Unverändert.

Empfehlung I bis. Nach „(f. sp.)“ einfügen „*Rassen oder biologische Formen*.“

¹ Jena: Gustav Fischer 1912. Preis R.M. 4,—.

Kapitel III. *Bezeichnungsweise der verschiedenen systematischen Gruppen.*

Sektion 1. *Allgemeine Grundsätze: Priorität.*

Art. 15. An Stelle „Namen“ „*Bezeichnung*“. Sonst unverändert.

Art. 16. Unverändert.

„Art. 16 bis. Die Verwendung der Namen für die systematischen Gruppen wird mittels der nomenklatorischen Typen bestimmt. Ein nomenklatorischer Typus wird dargestellt durch dasjenige Teilelement einer Gruppe, an das der Name der Gruppe dauernd gebunden ist, sei es, daß der Name übernommen oder zum Rang eines Synonyms zurückgeführt wird.

Der Typus des Namens einer Ordnung oder einer Unterordnung ist eine Familie, der Typus des Namens einer Familie, Unterfamilie, eines Tribus oder Subtribus ist eine Gattung, der Typus eines Gattungsnamens ist eine Art, der eines Artnamens oder des Namens einer Unterabteilung der Art ist üblicherweise ein Muster oder Präparat. Indessen ist der Typus bei den von LINNÉ benannten Arten oft eine Beschreibung oder eine Zeichnung, die ein früherer Autor gegeben hat. Dasselbe gilt für FRIES und gewisse andere Autoren. Wenn die dauernde Konservierung eines Musters oder Präparates unmöglich ist, so geschieht die Beilegung des Namens einer Art oder einer Unterabteilung der Art mittels der Originalbeschreibung oder Originalzeichnung.

Bemerkung: Der Nomenklaturtypus ist nicht notwendigerweise das typischste oder charakteristischste Element einer Gruppe: es ist nur dasjenige Element, an das der Gruppenname dauern geknüpft ist.“

Art. 17. Unverändert.

„*Empfehlung zu Art. 17. Nomenklaturänderungen sollten nur nach tiefeschürfenden systematischen Studien vorgenommen werden.*“

„Art. 17 bis. Ein Name einer systematischen Gruppe entspricht diesen Regeln nicht und hat keinerlei Recht von den Botanikern anerkannt zu werden, wenn er nicht gültig veröffentlicht ist.“

Art. 18. *Fällt weg.*

Sektion 2. *Ausgangspunkt der Nomenklatur, Einschränkung des Grundsatzes von der Priorität.*

Zu Art. 19. BUCHANAN vertritt die Ansicht, daß der Beginn der bakteriologischen und mikrobiologischen Nomenklatur einer Kommission dieser Fächer überlassen bleiben soll. *Beschluß: Ausgangspunkt für Nomenklatur der Bakterien soll auf dem nächsten internationalen botanischen Kongreß festgelegt werden*¹.

Art. 20. Unverändert; jedoch mit *Zusatz* in Zeile 4: „*Familien- und*“ Gattungsnamen, sowie am Ende:

„*Bemerkung:* Diese Listen von *Nomina generica et familiarum conservanda* bleiben dauernd für Ergänzungen offen. Jeder Ergänzungsvorschlag sollte von einer ins Einzelne gehenden Abhandlung über die Gründe begleitet sein, die für oder gegen seine Beibehaltung sprechen. Vorschläge dieser Art sollten einem ständigen beratenden Ausschuß zur Prüfung unterbreitet werden.

Die Verwendung der *Nomina conservanda* wird durch die nomenklatorischen Typen bestimmt oder durch Ersatztypen, wenn dies erforderlich oder erwünscht ist.

Ein *Nomen conservandum* wird gegenüber allen anderen sonst in Betracht kommenden Namen in der Gruppe aufrecht erhalten, seien diese in der entsprechenden Liste der *Nomina rejicienda* angegeben oder nicht, und zwar solange, als die fragliche Gruppe nicht mit anderen Gruppen vereinigt wird, die gesetzmäßige Namen tragen. Im Falle der Vereinigung oder Wiedervereinigung mit einer anderen Gruppe ist der älteste der in Betracht kommenden Namen entsprechend diesen Regeln zu übernehmen.“

„Art. 20 bis. Wenn ein Name, der als *Nomen conservandum* vorgeschlagen ist, provisorisch durch die beratende Kommission gebilligt worden ist, so sind die Botaniker berechtigt, ihn bis zur Entscheidung des nächsten internationalen Kongresses beizubehalten.“

Sektion 3. *Nomenklatur der einzelnen Gruppen.*

§ 1. *Nomenklatur der Gruppen oberhalb der Familien.*

Empfehlungen II. Am Schlusse ergänzt: „*die Namen sollen Pluralia sein*“. Sonst unverändert.

Empfehlungen III. Unverändert.

¹ Vgl. Anhang I unter VI; sonstiger Inhalt von Art. 19 für Bakterien außer Betracht.

§ 2. *Nomenklatur der Familien und Unterfamilien, Tribus und Untertribus.*

Art. 21—23. Unverändert; jedoch

Art. 22. Ergänzt durch „*Papilionaceae*“ und „*die Verwendung anderer Familiennamen auf -aceae an Stelle der 9 festgelegten ist zulässig*“.

§ 3. *Nomenklatur der Gattungen und ihrer Unterabteilungen.*

Art. 24 und 25. Empfehlungen IV—VII unverändert; jedoch bei Empfehlung VI außer a, b, c noch

„d. Man vermeide in den Unterabteilungen gleichen Ranges einer Gattung die gleichzeitige Verwendung substantivischer Namen in Mischung mit Namen, die die Form von Adjektiven im Plural haben. Die ersteren sollten vorzugsweise für die Subgenera, die Sektionen und Untersektionen, die zweiten für die Reihen und Unterreihen vorbehalten werden“.

§ 4. *Nomenklatur der Arten und ihrer Unterabteilungen.*

Art. 26. Unverändert; aber ergänzt durch Nachsatz: „Wenn ein Epitheton speciale aus zwei oder mehreren Worten besteht, so sollen diese durch Bindestriche verbunden werden. Die Zeichen¹, die einen Teil der Epitheta specialia ausmachen, die LINNÉ vorgeschlagen hat, müssen ausgeschrieben werden.“

Empfehlung VIII. Unverändert.

„*Empfehlung VIII bis.* Die Epitheta specialia sollten entsprechend der ursprünglichen Orthographie der Worte, von denen sie abgeleitet sind, und entsprechend den Regeln des Lateinischen oder der Latinisierung geschrieben werden.“

Empfehlungen IX—XIV. Unverändert.

Artikel 27. Unverändert.

Art. 28. Unverändert; jedoch erhält Nachsatz: „*Es ist erlaubt eine Kombination von vielen Namen zu einer dreinamigen Kombination zu reduzieren.*“

Empfehlung XV. *Es bleibt Empfehlung:* „Die Vorschriften für die Bildung spezifischer Namen gelten auch für die Namen der Unterabteilungen der Arten.“

Es wird Regel: „*Die spezifischen Namen richten sich, wenn sie Adjectiva sind, im Geschlecht stets nach den Gattungsnamen.*“

Empfehlung XV bis. Unverändert.

„*Empfehlung XV ter.* Man vermeide es, dem Varietätentypus einer Unterart oder dem Formtypus einer Varietät, also im allgemeinen dem Typus irgendeiner Unterabteilung einer Art einen neuen Namen zu geben. Entweder man wird für diesen Typus das spezifische Epitheton wiederholen oder ein gewöhnlich in diesen Fällen angewendetes Epitheton benutzen, z. B. *typicus*, *genuinus*, *originarius*.“

Art. 29. Unverändert; jedoch zwischen Satz 3 und 4 wird eingeschoben: „*Kurz, derselbe Name darf nur einmal für eine Unterabteilung innerhalb einer gegebenen Art verwendet werden, außer wenn der Name für eine untergeordnete Unterabteilung verwendet wird, die auf demselben Typus beruht.*“

Empfehlung XVI: „*Es wird den Botanikern, die neue Epitheta für Unterabteilungen von Arten vorschlagen, empfohlen, die Verwendung solcher Epitheta zu vermeiden, die bereits früher innerhalb derselben Gattung, sei es für Arten, sei es für Unterabteilungen der Arten, verwendet wurden.*“

Art. 30. Unverändert.

§ 5. *Nomenklatur der Bastarde und Blendlinge* (Art. 31—34, Empfehlung XVII).

(Für Bakterien außer Betracht.)

Sektion 4. *(Veröffentlichung der Namen und deren Datum.*

Art. 35. „Die Veröffentlichung erfolgt gemäß diesen Regeln im allgemeinen aus dem Verkauf in der Öffentlichkeit oder aus der allgemeinen Verteilung von Druckschriften oder Autographen in unlöschbaren Schriftzeichen an bestimmte und repräsentative Institute.

Keine andere Art der Veröffentlichung wird als wirksam angenommen; eine Mitteilung von neuen Namen in Sammlungen und öffentlichen Gärten, die der Öffentlichkeit zugänglich sind, stellen eine wirksame Veröffentlichung nicht dar.

Bemerkung: Die Aufstellung einer Liste repräsentativer botanischer Institute wird einer vorberatenden Kommission übertragen.“

¹ Z. B. ♀ = *veneris*.

Art. 36. „Vom 1. Januar 1932 an werden die Namen neuer Gruppen lebender Pflanzen, mit Ausnahme der Bakterien, nur dann als gültig veröffentlicht angesehen, wenn ihnen eine Diagnose in lateinischer Sprache beigegeben ist.

Bemerkung: Dieser Artikel macht die Namen neuer Gruppen gesetzmäßig, die von 1908 bis 1931 mit Diagnosen in modernen Sprachen veröffentlicht worden sind.“

Art. 36 bis. Unverändert; jedoch *gestrichen*: „eine lateinische Diagnose und außerdem“.

Art. 37. „Ein Name einer systematischen Gruppe ist nur dann gültig veröffentlicht, wenn er folgenden Bedingungen entspricht: 1. Er muß wirksam veröffentlicht sein (s. Art. 35), 2. er muß begleitet sein von einer Gruppenbeschreibung oder von einer Bezugnahme auf eine frühere, wirksam veröffentlichte Beschreibung.

Die einfache Erwähnung eines Namens auf der Etikette eines Trockenpräparates ohne gedruckte oder autographierte Diagnose stellt eine gültige Veröffentlichung dieses Namens nicht dar.

Bemerkung: Eine Tafel oder eine Zeichnung, die von Zergliederungen begleitet ist, kann unter gewissen Umständen als gleichwertig mit einer Beschreibung angesehen werden.“

„Art. 37 bis. Ein systematischer Gruppenname ist nicht gültig veröffentlicht, wenn er nur in der Synonymie aufgeführt wird.“

Art. 38. „Eine Gruppe ist nicht charakterisiert und die Veröffentlichung ihres Namens ist als ungültig erwiesen, wenn sie auf der einfachen Anführung untergeordneter Elemente, die sie einschließt, begründet ist. So ist die Veröffentlichung eines Ordnungsnamens durch die Erwähnung der Familien, die in dieser Ordnung zusammengefaßt sind, nicht gültig gemacht, noch die Veröffentlichung eines Familiennamens durch die Erwähnung von in dieser Familie enthaltenen Gattungen, noch die Veröffentlichung eines Gattungsnamens durch die Erwähnung der dieser Gattung zugeschriebenen Arten.“

„Art. 38 bis. Ein Gattungsname ist nur dann gültig veröffentlicht, wenn er begleitet ist 1. von einer Beschreibung der Gattung, oder 2. von einer Bezugnahme auf eine Beschreibung der Gattung, die wirksam und früher unter einem anderen Namen veröffentlicht worden ist, oder 3. von einer Bezugnahme auf eine Beschreibung, die wirksam und früher von dieser Gattung als Untergattung oder Sektion veröffentlicht ist.

Eine Ausnahme wird für die Gattungsnamen gemacht, die von LINNÉ in der *Species plantarum*, ed. 1 (1753) et ed. 2 (1762/63) veröffentlicht sind, welche Namen als gültig zu diesen Zeitpunkten veröffentlicht angesehen werden.

Bemerkung: In gewissen Fällen wird eine Tafel mit Zergliederungen als einer Gattungsbeschreibung gleichwertig angesehen.“

„Art. 38 ter. Die Veröffentlichung des Namens einer neuen monotypischen Gattung, die auf einer neuen Art begründet ist, wird gültig gemacht: 1. wenn der Autor eine Beschreibung der Gattung und der Art zusammen gibt (*Descriptio generico-specifica*), 2. wenn der Autor eine Tafel mit Zergliederungen gibt, die die hauptsächlichsten Merkmale darstellen. Diese Bestimmung ist nur auf Tafeln und Gattungsnamen anwendbar, die vor dem 1. Januar 1908 veröffentlicht worden sind.“

„Art. 38 quater. Der Name einer Art oder einer Unterabteilung der Art ist nur dann gültig veröffentlicht, wenn er begleitet ist: 1. von der Gruppenbeschreibung, 2. oder einer Bezugnahme auf eine wirksame oder frühere Beschreibung der Gruppe unter einem anderen Namen, 3. oder von einer Tafel oder Zeichnung mit Zergliederungen, die die hauptsächlichsten Merkmale zeigen. Diese Bestimmung ist nur auf Tafeln oder Zeichnungen anwendbar, die vor dem 1. Januar 1908 veröffentlicht sind.“

Art. 39. „*Ein gesetzmäßiger Name, eine gesetzmäßige Vereinigung oder Zusammenstellung von Namen oder ein gesetzmäßiges Epitheton datiert . . . usw.*“. Hinsichtlich Abs. 2 vgl. Art. 36. Sonst unverändert.

Empfehlung XVIII. Unverändert.

Empfehlung XVIII bis. „Bei der Veröffentlichung von Namen neuer Gruppen gebe man sorgfältig den Typus des neuen Namens an; den Gattungstypus einer Familie, den Arttypus einer Gattung, den Varietätstypus oder das Muster einer Art. Der Typus bestimmt die Verwendung des Namens in dem Falle, wenn eine Gruppe späterhin geteilt werden muß.

Wenn man neue Arten, Varietäten oder Formen von niederen Cryptogamen, insbesondere von parasitischen Pilzen beschreibt, sollte man den Wirt (die typische Wirtspflanze) angeben.“

„Empfehlung XVIII ter. Wenn man den nomenklatorischen Typus oder den Species-Standard für Gattungen gefäßloser Cryptogamen bestimmt, wähle man als Typus die Art.

die dem Gattungsnamen den Sinn erhält, in dem er tatsächlich am öftesten angewendet wird.“

„Empfehlung XVIII quater. Wenn ein Autor eine Gattung einer Revision unterzieht, so gebe er sorgfältig an, welche Art er als nomenklatorischen Typus oder Species-Standard¹ annimmt.

Bemerkung: Der Arttypus ist die ursprüngliche Art oder eine der ursprünglichen Arten, auf denen die Gattung hauptsächlich begründet ist; der Species-Standard¹ ist eine Art, die ein Internationaler botanischer Kongreß als Standard für die Anwendung des Gattungsnamens angenommen hat.“

Empfehlung XIX—XXIV. Unverändert vorbehaltlich redaktioneller Änderungen. Art. 40 und 41. Unverändert.

Art. 42. „Wenn der Name einer systematischen Gruppe durch einen Autor vorgeschlagen, aber nicht veröffentlicht worden ist, und wenn der Name anschließend durch einen anderen Autor veröffentlicht wird, der den Namen seinem Vorgänger zuschreibt, so muß der Name des zweiten Autors bei der Zitierung mit der Präposition „ex“ aufgeführt werden. Ebenso sollte bei den aus dem Gartenbau stammenden Namen vorgegangen werden, wenn sie mit der Erwähnung ‚Hort.‘ versehen sind.

Wenn es wünschenswert oder notwendig ist, ein Zitat dieser Art abzukürzen, so sollte der Name des veröffentlichenden Autors als der bedeutsamere beibehalten werden.“

Sektion 5. *Vorschriften über das Zitieren der Autoren.*

Art. 43. Unverändert außer Schlußsatz: „*Der ursprüngliche Autor ist in Klammern beizufügen.*“

Empfehlung XXV und XXV ter. Unverändert.

Empfehlung XXV bis. *Weggelassen.*

„Empfehlung XXV quater. Wenn man einen Namen zitiert, der als Synonym veröffentlicht ist, sollte man an die Zitierung die Worte hinzufügen ‚als Synonym‘ oder ‚pro synonym.‘ Wenn es sich um einen Namen aus einem Manuskript handelt, wird man sich vorzüglich des Wortes ‚ex‘ bedienen, um den Namen des Originalautors und den Namen des Autors, der den Namen als Synonym veröffentlicht, in Zusammenhang zu bringen, während“ (Die Verwendung von „in“ und „apud“ ist der Redaktionskommission überlassen.)

Sektion 6. *Vorschriften über die Beibehaltung eines Namens für den Fall, daß eine Gruppe zerlegt, umgearbeitet, umgestellt, in ihrem Range erhöht oder erniedrigt wird, oder wenn zwei Gruppen gleichen Ranges vereinigt werden, oder bei Gruppen mit pleomorphem Entwicklungsgange.*

Art. 44. „Eine Änderung diagnostischer Merkmale oder in der Umgrenzung einer Gruppe berechtigen nicht dazu, den Namen dieser Gruppe zu ändern, außer, wenn diese Änderung notwendig geworden ist: 1. durch die Überführung dieser Gruppe (Art. 48—48 ter), oder 2. durch die Vereinigung dieser Gruppe mit einer anderen Gruppe des gleichen Ranges (Art. 46 und 49 bis), oder 3. durch eine Änderung der Rangstellung (Art. 49).“

Art. 45. „Wird eine Gattung in zwei oder mehrere zerlegt, so muß der Gattungsname für eine von den neuen Gattungen erhalten oder (wenn er nicht erhalten worden war) wieder hergestellt werden. Wenn eine Art von Anfang an als Typus der Gattung angegeben worden ist, so wird der Gattungsname für den Teil der alten Gattung vorbehalten werden, der diese Art einschließt. Wenn kein Typus bezeichnet worden ist, so wird der Typus entsprechend den im Anhang I² der Regeln gegebenen Vorschriften gewählt werden.“

Art. 46. „Im Falle der Vereinigung von zwei oder mehreren Gruppen gleicher Rangstellung bleibt der älteste rechtmäßige Name oder (bei den Arten und ihren Unterabteilungen) das älteste rechtmäßige Epitheton bestehen. Wenn die Namen der Epitheta gleichen Datums sind, hat der Autor, der die Gruppen vereinigt, das Recht der Wahl. Dem Autor, der als erster einen der Namen annimmt, indem er den anderen Namen als Synonym zitiert oder einer untergeordneten Gruppe beilegt, muß Folge geleistet werden.“

Empfehlung XXVI—XXVIII. Unverändert; jedoch in Empfehlungen XXVII und XXVIII an Stelle von „diejenige der Unterabteilungen“ bis „. . . . beschrieben worden ist“ heißt es „*der Unterabteilungstypus*“.

¹ Der Ausdruck „Species-Standard“ soll beschlußgemäß durch den Redaktionsausschuß geändert werden.

² Dieser Anhang soll von dem in Art. 58 bis erwähnten Ausschuß ausgearbeitet werden.

Art. 47. „Wenn man eine Art in zwei oder mehrere Arten teilt, so muß für eine von diesen das Epitheton speciale erhalten werden oder (wenn es nicht erhalten worden ist) wiederhergestellt werden. Wenn ein besonderes Muster von Anfang an als Typus bezeichnet worden ist, so muß das Epitheton speciale für die Art bewahrt werden, welche dieses Muster einschließt. Wenn gar kein Typus bezeichnet worden ist, so soll ein Typus entsprechend den Vorschriften, die im Anhang I der Regeln genannt sind, gewählt werden.

Die gleiche Regel ist auf die Unterabteilungen der Arten, z. B. bei der Teilung einer Unterart in zwei oder mehrere Unterarten oder einer Varietät in zwei oder mehrere Varietäten anzuwenden.“

Art. 48. „Wenn eine Unterabteilung der Gattung in eine andere Gattung überführt wird (oder einem anderen Gattungsnamen für dieselbe Gattung untergeordnet wird), ohne dabei die Rangstellung zu ändern, so muß der Name der Unterabteilung erhalten bleiben, oder (wenn er nicht erhalten worden ist) wieder hergestellt werden, außer wenn eines der folgenden Hindernisse besteht: 1. Wenn die Namensverbindung, die daraus entsteht, vorher gültig für eine andere Unterabteilung veröffentlicht sein sollte; 2. oder wenn die Unterabteilung schon mit einem älteren gültig veröffentlichtem Namen in derselben Rangstellung versehen sein sollte.“

„Art. 48 bis. Wenn eine Art in eine andere Gattung übergeführt oder in derselben Gattung unter einem anderen Gattungsnamen gestellt wird, ohne daß die Rangstellung verändert wird, so muß das Epitheton speciale erhalten oder (wenn es nicht erhalten worden ist), wieder hergestellt werden, außer, wenn eines der folgenden Hindernisse besteht: 1. Wenn die binäre Zusammenstellung, die daraus hervorgeht, für eine andere Art früher veröffentlicht worden ist; 2. oder wenn bereits ein älteres gültig veröffentlichtes Epitheton speciale besteht.

Wenn der Arname gelegentlich der Überführung in eine andere Gattung irrtümlich in seiner neuen Stellung einer verschiedenen Pflanze beigelegt worden ist, so wird der Name für die Pflanze erhalten, auf der die Gruppe ursprünglich gegründet worden ist.“

„Art. 48 ter. Wenn eine Varietät oder jede andere Unterabteilung der Art in eine andere Art übergeführt (oder unter einen anderen Gattungs- und Artnamen für dieselbe Art gebracht wird), ohne dabei die Rangstellung zu ändern, so muß das ursprüngliche Epitheton der Unterabteilung erhalten bleiben oder, wenn es nicht erhalten worden war, wieder hergestellt werden, außer, wenn eines der folgenden Hindernisse besteht: 1. Wenn die dreinamige Wortverbindung, die daraus hervorgeht, bereits früher und gültig für eine Unterabteilung, die für einen verschiedenen Typus gegründet war, veröffentlicht worden ist, selbst wenn diese Unterabteilung verschiedener Rangstellung ist; 2. wenn ein älteres gültig veröffentlichtes Epitheton der Unterabteilung besteht. Wenn der Name einer Unterabteilung einer Art gelegentlich der Überführung in eine andere Art irrtümlich in seiner neuen Stellung einer anderen Pflanze beigelegt worden ist, so wird der Name für diejenige Pflanze beibehalten, auf der die Gruppe von Anfang an gegründet worden ist.“

Art. 49. „Wenn eine Tribus Familie wird, wenn eine Untergattung oder eine Sektion zur Gattung wird, wenn eine Unterabteilung der Art zur Art wird, oder wenn Änderungen im umgekehrten Sinne stattfinden, allgemein gesagt, wenn eine Gruppe die Rangstellung ändert, so muß man den ältesten rechtmäßigen Namen oder (bei den Arten und ihren Unterabteilungen) das älteste Epitheton, das gesetzmäßig der Gruppe in der neuen Stellung gegeben wurde, als gültig ansehen, außer, wenn der Name, die Vereinigung oder Zusammenstellung von Namen, die daraus hervorgeht, eine Doppelverwendung von Namen, Namensvereinigungen oder Namenszusammenstellungen darstellt, die früher gültig veröffentlicht worden sind, seien sie gesetzmäßig oder nicht.“

Empfehlung XXIX. Unverändert.

Art. 49 bis. Vorbehaltlich redaktioneller Bearbeitung unverändert.

Sektion 7. *Vorschriften über das Verwerfen, Ersetzen oder Abändern der Namen.*

Art. 50. „Ein Name oder ein Epitheton darf nicht verworfen, geändert oder umgestaltet werden nur aus dem Grunde, daß sie schlecht gewählt seien, daß sie nicht angenehm seien, oder weil ein anderer besser oder bekannter sei.“

Art. 51. „Ein Name muß verworfen werden, wenn er ungesetzmäßig ist (s. Art. 2). Die Veröffentlichung eines Epitheton in einer ungesetzmäßigen Zusammenstellung wird nicht in Betracht gezogen, wenn es sich um die Priorität handelt (s. Art. 39).

Ein Name ist ungesetzmäßig in den folgenden Fällen: 1. Wenn er zur Zeit seiner Veröffentlichung überflüssig war, d. h. wenn schon ein gültiger Name für die Gruppe bestand, für welche er angewendet wurde, und zwar in derselben Umgrenzung, derselben Stellung und demselben Range (s. Art. 15). 2. Wenn dies ein binärer oder ternärer Name ist, der in Widerspruch mit den Art. 15, 48 bis und 48 ter veröffentlicht ist, d. h. wenn der Autor nicht das älteste gesetzmäßige Epitheton angenommen hat, das für die Gruppe in der gleichen Umgrenzung, der gleichen Stellung und im gleichen systematischen Range zur Verfügung stand. 3. Wenn dieser Name ein jüngeres Homonym darstellt (s. Art. 51 bis). 4. Wenn es sich um einen Gattungsnamen handelt, dessen Verwerfung durch Art. 54 vorgesehen ist. 5. Wenn es sich um einen Artnamen handelt, der ein Epitheton trägt, dessen Verwerfung durch Art. 55 vorgesehen ist.“

„Art. 51 bis. Ein systematischer Gruppenname ist ungesetzmäßig und muß verworfen werden, wenn er ein jüngeres Homonym darstellt, d. h. wenn er eine Doppeltverwendung eines früheren Namens darstellt, der für eine Gruppe gültig veröffentlicht ist, die von gleicher Rangstellung ist, aber auf einem verschiedenen Typus beruht. Selbst wenn das ältere Homonym ungesetzmäßig ist oder wenn es nach der allgemeinen Ansicht aus systematischen Gründen ein Synonym darstellt, so muß das jüngere Homonym verworfen werden.“

„Art. 51 ter. Zwei Unterabteilungen derselben Art, selbst wenn sie von verschiedener Rangstellung sind, können nur dann dasselbe Unterabteilungs-Epitheton tragen, wenn sie auf demselben Typus beruhen. Wenn der ältere Name der Unterabteilung (Zusammenstellung von drei Namen) gültig veröffentlicht worden ist, so wird der jüngere unrechtmäßig und muß verworfen werden.“

„Art. 51 quater. Ein systematischer Gruppenname muß verworfen werden, wenn er angesichts seiner verschiedenen Bedeutungen eine dauernde Quelle von Verwirrung oder Irrtum darstellt. Eine Liste von Namen, die aus diesem Grunde verlassen werden müssen (Nomina ambigua), ist dieser Regel beigegeben (Anhang V).“¹

„Art. 51 quinquies. Ein systematischer Gruppenname muß verworfen werden, wenn seine Anwendung unsicher ist (Nomen dubium).“

„Empfehlung. Wenn durch eine spätere Prüfung (des Typus usw.) seine Anwendung festgelegt ist, so kann der Name angenommen werden; es sollte jedoch der Name des Autors, der die ergänzenden Mitteilungen, die diesen Beweis erbringen, veröffentlicht, zum Zwecke der Genauigkeit hinzugefügt werden. Es ist auch erwünscht, das Datum hinzuzufügen, zu dem der Nachweis erbracht wurde.“

„Art. 51 sexies. Ein systematischer Gruppenname muß verworfen werden, wenn die Gruppencharaktere von zwei oder mehreren nicht zusammengehörigen Elementen abgeleitet worden sind, besonders, wenn diese Elemente zu Unrecht als bei demselben Individuum vorhanden angenommen worden sind. Eine Liste von Namen, die aus diesem Grunde verlassen werden müssen (Nomina confusa) ist am Ende der Regel beigegeben (Anhang VII).“²

„Art. 51 septies. Der Name oder das Epitheton einer systematischen Gruppe muß verworfen werden, wenn sie auf einer Monstrosität begründet worden sind.“

Art. 52. Unverändert.

Art. 53. *Fällt weg.*

Art. 54. „Die Gattungsnamen sind ungesetzmäßig und müssen verworfen werden in den folgenden Fällen: 1. Wenn sie aus Worten bestehen, die nicht bestimmt waren, einen Namen zu bilden; 2. wenn sie mit einem technischen Ausdruck identisch sind, der in der Morphologie üblicherweise Verwendung findet, außer wenn sie von ihrer ersten Veröffentlichung an von Artnamen begleitet gewesen sind, die in Übereinstimmung mit der binären LINNÉschen Nomenklatur stehen. Vom 1. Januar 1912 an müssen alle neuen Gattungsnamen, die mit Fachausdrücken dieser Art identisch sind, bedingungslos verworfen werden; 3. wenn sie aus einer uninomalen Artnomenklatur stammen; 4. wenn sie aus zwei Worten bestehen, außer wenn diese beiden Worte von Anfang an zu einem Wort zusammengezogen oder durch Bindestrich verbunden sind.“

Art. 55. Unverändert; wird jedoch *ergänzt* durch „3. wenn sie in Werken veröffentlicht sind, die nicht durchweg das System der binären Nomenklatur für die Arten durchgeführt haben.“

¹ Vgl. Fußnote ² S. 681

² Vgl. Fußnote ² S. 681.

Art. 56. „In den in den Art. 51—55 vorgesehenen Fällen wird der zu verwerfende Name oder das zu verwerfende Epitheton durch den ältesten gesetzmäßigen Namen oder (in den Zusammenstellungen) durch das älteste gesetzmäßige Epitheton ersetzt, das sich in Übereinstimmung mit den Regeln befindet, und mangels solcher älteren Namen muß ein neuer Name oder ein neues Epitheton gewählt werden. Wenn die Umstände ein neues Epitheton verlangen, so kann der Autor nach seinem Belieben ein Epitheton verwenden, das früher in einer ungesetzmäßigen Namensverbindung verwendet worden ist, jedoch nur unter der Voraussetzung, daß in der neuen Stellung oder in der neuen Bedeutung keinerlei Hindernis dafür besteht.“

Art. 57. „Die ursprüngliche Schreibweise eines Namens muß beibehalten werden, außer im Falle eines Druckfehlers oder eines unabsichtlichen orthographischen Irrtums. Wenn der Unterschied zwischen zwei Namen, besonders zwei Gattungsnamen, die Wortendung betrifft, sei es auch nur für einen einzigen Buchstaben, so sind diese beiden Namen als verschieden zu betrachten. Dies betrifft jedoch nicht einfache orthographische Abweichungen desselben Namens.

Bemerkung 1. Die Worte „ursprüngliche Schreibweise“ in diesem Artikel beziehen sich auf die Schreibweise, die bei der gültigen Veröffentlichung des Namens verwendet wurde.

Bemerkung 2. Die unrichtige Verwendung eines oder mehrerer Verbindungs-laute in einem Artepitheton (oder im Epitheton einer Unterabteilung der Art) ist einem nicht beabsichtigten orthographischen Irrtum gleich zu erachten und kann einer Korrektur unterzogen werden.

Bemerkung 3. Wenn es sich darum handelt, zu entscheiden, ob zwei oder mehrere leicht verschiedene Namen als verschieden oder als orthographische Varianten zu behandeln sind, ist es wichtig, zu prüfen, ob sie verwechselt werden können oder nicht; wenn eine ernste Gefahr der Verwechslung besteht, ist es vorzuziehen, sie wie orthographische Varianten zu behandeln. Zweifelhafte Fälle sollten einer Kommission unterbreitet werden.“

„Art. 57 bis. Wenn die Orthographie eines Gattungsnamen in LINNÉ: Species Plantarum ed. 1 verschieden von der in LINNÉ's Genera Plantarum ed. 5 ist, so ist die richtige Schreibweise nach folgendem zu regeln: 1. Wenn LINNÉ nach 1753/54 dauernd eine der Schreibweisen verwendet hat, so muß diese Schreibweise angenommen werden. 2. Wenn LINNÉ nicht so gehandelt hat, so soll die vom philologischen Standpunkt aus richtigere Schreibweise angenommen werden. 3. Wenn beide Schreibweisen vom philologischen Standpunkt aus in gleicher Weise richtig sind und wenn eine von ihnen bei weitem überwiegend verwendet worden ist, so sollte diese Schreibweise angewendet werden. 4. Wenn beide Schreibweisen philologisch gleichmäßig richtig und keine von beiden überwiegend verwendet worden ist, so soll die Schreibweise verwendet werden, die am meisten den Empfehlungen entspricht.“

„Art. 57 ter. Das grammatikalische Geschlecht der Gattungsnamen ist durch folgende Vorschriften bestimmt: I. Ein griechisches oder lateinisches Wort, das als Gattungsname übernommen worden ist, behält das grammatikalische Geschlecht bei, das ihm sein Autor zugelegt hat. II. Die Gattungsnamen, die moderne Zusammensetzungen aus zwei oder mehreren griechischen oder lateinischen Worten sind, nehmen das Geschlecht der letzten Komponente an. Wenn jedoch die Endung geändert wird, so richtet sich das grammatikalische Geschlecht nach dieser. III. Die Gattungsnamen, die willkürlich gebildet, oder muttersprachliche Namen, die als Gattungsnamen verwendet werden, nehmen das grammatische Geschlecht an, das ihnen ihre Autoren zugelegt haben. Dort, wo das Geschlecht nicht angegeben ist, hat der Autor, der unmittelbar folgt, das Recht, das Geschlecht zu wählen.“

Empfehlungen XXX und XXXI. Vorbehaltlich von Änderungen durch Redaktionsausschuß unverändert; jedoch

Empfehlung XXXI. Wird ergänzt: „wenn die Namen aus dem Griechischen stammen und das Wort einen Spiritus asper enthält, so soll dieser durch den Buchstaben *h* ausgedrückt werden.“

Kapitel IV. Änderungen der Regeln der botanischen Nomenklatur.

Art. 58. Unverändert; wird jedoch ergänzt durch: „Die von einem Kongreß angenommenen Änderungen bleiben zur Probe bis zum nächsten Kongreß, wo sie sanktioniert werden, außer wenn mißliebige Folgen, die im Bericht einer beratenden Kommission enthalten sind, die Notwendigkeit erweisen, sie zu ergänzen oder zu verwerfen.“

„Art. 58 bis. Eine kleine beratende internationale Kommission soll mit folgenden Funktionen gegründet werden: 1. Die Auslegung der Regeln in den zweifelhaften Fällen und die Bekanntmachung der Gutachten, die sie an Hand der ihr vorgelegten Fälle erstattet hat. 2. Vorbereitung für die Ergänzung der Listen der Nomina conservanda, amigua et confusa und Vorlegen von Empfehlungen über diesen Gegenstand für den nächsten internationalen botanischen Kongreß. 3. Vorbereitung von Vorschlägen im Hinblick auf eine Änderung dieser Regeln und entsprechende Berichterstattung auf dem nächsten Kongreß. 4. Bericht über die Folgen der Änderungen der Regeln, die auf dem vorhergehenden Kongreß beschlossen worden sind.“

Empfehlungen XXXII—XXXVIII. Unverändert.

Literatur.

- BERGEYS: Manual of Determinative Bacteriology. 3. Ed. Baltimore 1930. (Viel Literatur über Speciesnamen).
- BREED: The present status of systematic Bacteriology. *J. of Bacter.* **15**, Nr 3, 143 (1928).
- BROOKS, F. T. and T. F. CHIPP: 5. internat. bot. Congr. Cambridge, 16.—23. Aug. 1930. Rep. Proc. Cambridge **1931** (Univ. Press).
- BUCHANAN: General Systematic Bacteriology. Baltimore 1925. (Viel Literatur über Gruppen oberhalb species).
- BUCHANAN, R. E.: The present status of bacterial taxonomy and nomenclature; in Proceedings etc. s. unter DUGGAR S. 195.
- CASTELLANI and CHALMERS: Manual of tropical medicine. 3. Ed. 1919. p. 924.
- DUGGAR, B. M.: Proc. internat. Congr. Plant Sci. (Fourth International Botanical Congress), Ithaca (New York), 16.—23. Aug. **1926**. Menasha (Wisconsin) 1929.
- ELKELES, G.: Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zueinander. *Erg. Hyg.* **11**, 68 (1930).
- u. R. STANDFUSS: Die Paratyphosen. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. herausgegeben von KOLLE, KRAUS und UHLENHUTH. Jena u. Berlin 1931.
- HEGI: Flora von Mitteleuropa. München 1906—1931.
- HUEPPE: Die Formen der Bakterien und ihre Beziehungen zu den Gattungen und Arten. Wiesbaden 1886.
- Internationale Regeln der Botanischen Nomenklatur, angenommen vom Internationalen Botanischen Kongreß zu Wien 1905. Jena 1906.
- JANKE, ALEX.: Zur Systematik der Bakterien. *Zbl. Bakter.* II **66**, 482 (1926).
- JANUSCHKE: Vorschläge zur Nomenclatur der Bakterien der HOG-Cholera-Gruppe und der von ihnen erregten Krankheiten. *Tierärztl. Arch.* **1923**, Teil B, 223.
- JENSEN, ORLA: *Zbl. Bakter.* II B **22**, 305 (1909).
- LEHMANN u. NEUMANN: Bakteriologie, insbesondere bakteriologische Diagnostik, Bd. 2. 7. Aufl. München 1927.
- LIGNIÈRES, M.: Étude et Classification des Septicémies hémorrhagiques. *Maladies du pore. Recueil de Méd. Vét. Bull. Soc. centr. Méd. vet.*, N. s. **18**, 389 (1900).
- MEZ, CARL: Anleitung zu serodiagnostischen Untersuchungen für Botaniker. *Bot. Arch.* **1**, 177 (1922).
- MIGULA, W.: System der Bakterien, Bd. 1, 1897; Bd. 2, 1901. Jena: Gustav Fischer.
- PRIBRAM, ERNST: A contribution to the classification of microorganisms. *J. of Bacter.* **18**, Nr 6, 361 (1929).
- DE LA RIVIÈRE: GILDEMEISTER u. PLOTZ: 1. Congr. internat. Microbiol. Paris, Tome 2. 1930. Paris: Masson et Cie. 1932.
- SCHERMER u. EHRLICH: Weitere Beiträge über die Paratyphuserkrankungen der Haustiere. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1921**, 463.
- SCHROETER: Schizomycetes in COHNs Kryptogamenflora von Schlesien, Bd. 3, Teil 1. 1886.
- WHITE, B.: The Salmonella Group. A System of Bacteriology in Relation to Medicine, Vol. 4. London 1929.
- WILDERMANN, E. DE: Actes du 3. Congrès Internat. de Botanique Bruxelles 1910. Bruxelles (ohne Jahreszahl).
- ZOPF: Die Spaltpilze, 3. Aufl., 1885.

X. Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der Lues.

Von

R. OTTO-Berlin und G. BLUMENTHAL-Berlin.

Mit einer Abbildung.

Inhalt.

	Seite
Einleitung	686
I. Die Wassermannsche Reaktion (Wa.R.)	687
a) Historische Entwicklung und praktische Bedeutung	687
b) Methodik der Wa.R.	688
c) Zur Theorie der Wa.R.	688
II. Die Flockungs- usw. Reaktionen	692
a) Die älteren Methoden und ihre Entwicklung	692
b) Die modernen Flockungs- usw. Verfahren	694
III. Die Leistungsfähigkeit der verschiedenen Reaktionen	696
IV. Liquordiagnostik	702
V. Schlußbemerkungen	705
Literatur	707

Einleitung.

Seitdem BAUMGÄRTEL¹ vor 10 Jahren an dieser Stelle die Serodiagnostik der Syphilis bearbeitet hat, sind auf diesem Gebiet sowohl in praktisch technischer, als auch in theoretisch wissenschaftlicher Beziehung so wesentliche Fortschritte gemacht worden, daß eine erneute Darstellung des derzeitigen Standes der Serodiagnostik der Lues berechtigt erscheinen darf. Allerdings ist die hierüber vorliegende Literatur so umfangreich, daß wir uns darauf beschränken müssen, hier nur die Arbeiten anzuführen, die für unsere Stellungnahme wichtig oder sonst von Bedeutung sind. Wir beabsichtigen im besonderen nicht, eine vollständige Darstellung aller im Laufe der Zeit angegebenen Methoden und Verfahren zu bringen. Vielmehr möchten wir ein Bild von dem derzeitigen Stand der Serodiagnostik der Lues — in der Hauptsache gestützt auf unsere Erfahrungen — geben. Wenn wir dabei dem historischen Entwicklungsgang einen verhältnismäßig breiten Raum gewährt haben, so geschah dies vornehmlich aus Gründen der Pietät in Rücksicht darauf, daß die Serodiagnostik der Syphilis vor rund einem Vierteljahrhundert im Institut „Robert Koch“ begründet wurde.

¹ Bd. 5 (1922); außerdem hat WEISBACH in Bd. 7 (1925) „Die Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis“ besprochen.

I. Die WASSERMANNsche Reaktion (Wa.R.).

a) Historische Entwicklung und praktische Bedeutung.

Im Mai 1906 erschien die grundlegende Arbeit von WASSERMANN, NEISSER und BRUCK „Eine serodiagnostische Reaktion auf Syphilis“. Kurze Zeit vorher war es METCHNIKOFF und ROUX, ALBERT NEISSER und seinen Mitarbeitern, sowie FINGER und LANDSTEINER gelungen, die Syphilis auf Affen einwandfrei zu übertragen. Ferner hatte SCHAUDINN die Spirochaeta pallida aufgefunden. Diese großen Fortschritte in der Erforschung der Syphilis waren der äußere Anlaß dafür, daß die genannten Autoren auf Vorschlag WASSERMANNs, der sich damals mit dem serologischen Nachweis spezifischer Körper mittels der BORDET-GENGOU-Komplementbindung beschäftigte, dieses Verfahren auch für die Serodiagnose der Syphilis heranzogen.

Von wesentlicher Bedeutung war dabei der Umstand, daß WASSERMANN und CITRON inzwischen eine wichtige Ergänzung der Befunde von BORDET hatten bringen können. Nach ihren Ergebnissen ist nämlich bei der Komplementbindung zum Nachweis spezifischer Antikörper in Antiseren als Antigen nicht die volle Bakterienzelle notwendig. Es lassen sich vielmehr spezifische Amboceptoren gegen Bakterien auch nachweisen, wenn aus diesen durch *Schütteln keimfreie Extrakte* gewonnen und bei der Komplementbindung benutzt werden. Solche Schüttelextrakte (sog. freie Receptoren) wurden von WASSERMANN und BRUCK aus Typhusbacillen und Meningokokken gewonnen und von ihnen für die Diagnose dieser Erkrankungen, sowie von KOLLE und WASSERMANN zur Wertbemessung des Meningokokkenserums benutzt. Weiter war es WASSERMANN und BRUCK mit demselben Verfahren gelungen, auch bei der Tuberkulose spezifische Antikörper im Blutserum und mit spezifischem Tuberkelbacillen-immuserum spezifisches Antigen in tuberkulösen Organen nachzuweisen. Weiterhin hatte CITRON in Tierversuchen festgestellt, daß sich experimentell durch Immunisierung von Tieren mit solchen bakterienfreien Extrakten komplementbindende Antikörper erzeugen lassen.

Nachdem SCHAUDINN gemeinsam mit E. HOFFMANN die Spirochaeta pallida als Erreger der Syphilis festgestellt hatte, wurde bald darauf ihr häufig enormes Vorkommen in den Organen luetischer Feten, infizierter Affen usw. festgestellt. Diese Befunde brachten WASSERMANN auf den Gedanken, als Antigen bei der Komplementbindung Extrakte aus syphilitischem Material zu verwenden und dieses Verfahren auf bis dahin nicht züchtbare Erreger auszudehnen. Diese Extrakte ergaben in der Tat *bei der Untersuchung der Seren mit syphilitischem Material* vorbehandelter Affen *eine spezifische Komplementbindungsreaktion*. Weiter konnten in den Seren einiger untersuchter Lueskranker spezifische Stoffe nachgewiesen werden.

Die große Tragweite dieser Befunde, die die Möglichkeit lieferten, sowohl im Serum spezifische Antikörper, als auch in den Organen syphilitische Substanzen nachzuweisen, hat WASSERMANN von Anfang an richtig erkannt. Durch die grundlegenden Arbeiten von WASSERMANN, NEISSER, BRUCK und SCHUCHT sowie im besonderen durch die Untersuchungen von CITRON wurde die Brauchbarkeit des Verfahrens beim Menschen erwiesen. Unabhängig von ihnen hatte auch DETRE über den Nachweis spezifischer Antikörper im Serum von Luetikern berichtet. Dazu kamen noch die wichtigen Befunde von WASSERMANN und

PLAUT, die ergaben, daß mit dem Blut und der Lumbalflüssigkeit von Paralytikern ebenfalls positive Reaktionen erhalten werden.

Die praktische Bedeutung, welche die Wa.R. für die Bekämpfung der Syphilis in klinischer und epidemiologischer Hinsicht erlangt hat, braucht hier nicht nochmals betont zu werden. Viele Fragen der Syphilispathologie und -therapie sind erst durch die Wa.R. geklärt worden. Es sei hier nur an die Ergebnisse erinnert, die mit der Wa.R. bei latenter und kongenitaler Lues erhalten wurden. Im Latenzstadium vermochte die Wa.R. noch bestehende Infektionen aufzudecken. Sie lieferte sichere Anhaltspunkte für die Beurteilung der Gesundheit und die Wirkung der Heilmittel bei behandelten Kranken und zeigte, daß es keine kongenital syphilitischen Kinder gibt, deren Mütter nicht latent infiziert sind. Die strittige Frage über den Zusammenhang von Paralyse und Syphilis wurde endgültig in positivem Sinne entschieden. Auch für die pathologische Anatomie, die gerichtliche Medizin und für viele soziale Belange (Ammenuntersuchung, Adoptionsuntersuchung, Untersuchungen beim Abschluß von Lebensversicherungen usw.) ist die Wa.R. von größtem Werte geworden. Mehrfach wurde sie auch zu Studien über die Verbreitung der Syphilis in gewissen Landesteilen und Volkskreisen erfolgreich benutzt.

b) Methodik der Wa.R.

Bezüglich der Methodik der Wa.R. können wir uns hier kurz fassen. Die Verfahren, die mit aktivem Serum arbeiten, müssen von vornherein als nicht genügend zuverlässig ausscheiden (vgl. u. a. KAUP, BOAS, NOGUCHI, ZEISSLER). Von den sog. „inaktiven“ Methoden nimmt die *Originalmethodik* von WASSERMANN und seinen Mitarbeitern (vgl. G. BLUMENTHAL) mit mehr oder minder wesentlichen Abänderungen noch immer den ersten Platz ein und bildet auch die Grundlage für die in Deutschland erlassenen amtlichen Vorschriften vom Jahre 1919.

Ihr stehen nun eine ganze Reihe mehr oder weniger komplizierter *Modifikationen* gegenüber, die durch Abstufung des Extraktes (SORMANI), des Patientenserums (BOAS), des Komplements (KAUP) oder durch Änderung der Bindungstemperatur (Kältemethode nach JACOBSTHAL) zuverlässigere und feinere Ergebnisse zu gewinnen suchen. Doch steht bei diesen die aufgewendete Mühe im großen und ganzen in keinem Verhältnis zu dem erzielten Resultat, insofern, als die etwa erhöhte Zahl an positiven Befunden auf Kosten der Spezifität geht.

Bei der Wa.R. haben wir es ja mit einer biologischen Methode zu tun, die sich überhaupt in keinen engen Rahmen zwängen läßt. Erst die zunehmende Einarbeitung und Vertrautheit mit einer solchen Methode verleiht die genügende Sicherheit, um mit ihr gleichmäßige Ergebnisse zu erhalten. Dazu kommt noch, daß uns die neuere Zeit eine Reihe von verhältnismäßig einfach auszuführenden *Flockungsmethoden* in die Hand gegeben hat, die die Wa.R. in wertvoller Weise ergänzen und, in richtiger Kombination mit dieser, die Grundlage der modernen Serodiagnostik der Syphilis darstellen.

c) Zur Theorie der Wa.R.

WASSERMANN hielt ursprünglich die Komplementbindungsreaktion auf Lues für eine spezifische Immunitätsreaktion auf Spirochäteneiweiß. Er gab diese Ansicht auf, als sich zeigte, daß die wäßrigen Extrakte ausluetischen Organen

durch alkoholische ersetzt und daß auch Extrakte aus den verschiedenen normalen Organen zur Reaktion benutzt werden können. Nun hatten WEIL und BRAUN die Theorie aufgestellt, daß sich bei der syphilitischen Infektion „Autoantikörper“ gegen lipoide körpereigene Zerfallsprodukte bilden und daß diese bei der Wa.R. mit den Extraktlipoiden reagierten. WASSERMANN schloß sich dieser Ansicht insofern an, als auch er in der Wa.R. zum großen Teil eine Reaktion von Antilipoiden erblickte (vgl. auch KOLMER und Mitarbeiter). Verschiedene Beobachtungen sprachen dafür, daß die bei der Wa.R. entstehenden Aggregate einen Komplex von Extraktlipoiden und spezifischen Serumeiweißstoffen (Antikörpern) darstellen. Es seien hier nur die Befunde von SCHMIDT, SACHS und SAHLMANN, WASSERMANN, sowie von OTTO und WINKLER erwähnt. OTTO und WINKLER konnten z. B. zeigen, daß die bei der SACHS-GEORGI-Reaktion auftretenden gewaschenen Präcipitate nicht nur Lipoide sondern auch Eiweißkörper enthalten müssen, da sich mit ihnen Meerschweinchen gegen Menschenserumeiweiß sensibilisieren ließen. Aus diesen Versuchsergebnissen ließ sich schließen, daß die Wa.R. nicht einfach auf physikalisch-chemischen Blutveränderungen beruht, wie dies vielfach angenommen wurde (vgl. die Übersichten von BAUMGÄRTEL und WEISBACH in Bd. 5 und 7 dieser Ergebnisse). Hiergegen sprach allerdings schon der Umstand, daß auch Liquor, Kammerwasser, Milch usw. gleichfalls bei Syphilis eine positive Wa.R. geben können (BREINL). Wenn sich WASSERMANN also auch der Ansicht von WEIL und BRAUN anschloß, so nahm er doch gleichzeitig an, daß unter den Antikörpern des Luetikers eine spezifische Quote gegen syphilitisches Antigen eine Rolle spielt.

Die spätere Forschung hat nun in der Tat zahlreiche Befunde dafür gebracht, daß die Wa.R. zum großen Teil oder in der Hauptsache auf der Wirkung solcher Lipoidantikörper beruht. Über diese Lipoidantikörper hat das Studium des sog. FORSSMANSchen Antigens Aufklärung gebracht. FORSSMAN hatte gefunden, daß nicht allein Hammelblutkörperchen, sondern auch heterologe Stoffe z. B. Meerschweinchenorganextrakte beim Kaninchen Hammelblutantily sine erzeugen („heterogenetische Antikörper“). Die in den Organen vorhandenen Antigene erwiesen sich als hitzeresistent und alkohollöslich. Es gelang aber nicht, mit den alkoholischen Extrakten Antikörper zu erzeugen.

Nachdem bereits LANDSTEINER (1921) die Frage aufgeworfen hatte, ob auch bei der Wa.R. ein ähnlicher Reaktionsmechanismus wie bei den heterogenetischen Antikörpern anzunehmen sei (vgl. TANIGUCHI), stellten LANDSTEINER und SIMMS (1923) die grundlegende Tatsache fest, daß auch die alkohollöslichen Bestandteile des heterogenetischen Antigens Antikörperbildung hervorrufen, wenn sie mit einem artfremden Eiweiß gemischt injiziert werden. Diese alkohollöslichen, nur bei der Kombinationsimmunisierung zusammen mit Eiweißsubstanzen antigen wirkenden Stoffe, die für sich allein nur Antikörper binden, wurden von LANDSTEINER „Haptene“ genannt.

Im Jahre 1925 haben dann SACHS und seine Mitarbeiter in Versuchen an Kaninchen gefunden, daß ebenso wie das FORSSMANSche Antigen auch die ubiquitär in den Organen verbreiteten Lipoidsubstanzen und selbst solche art-eigenen Ursprungs bei der Kombinationsimmunisierung antigen wirken können. Sie kamen zu dem Schluß, daß die bei der Wa.R. reagierenden Stoffe der alkoholischen Organextrakte Haptene im Sinne LANDSTEINERS sind und daß die Wa.R. auf Autolipoidantikörpern beruht. Die von SACHS, KLOPSTOCK und WEIL

bei Kaninchen im Blutserum nach Injektion von alkoholischen Organextrakten im Verein mit artfremdem Eiweiß (als „Schlepper“) erzielten Veränderungen gleichen in der Tat der syphilitischen Blutveränderung beim Menschen insofern, als die Sera dieser Tiere in gleicher Weise wie Syphilitikersera bei den Komplementbindungs- und den Flockungsreaktionen auf alkoholische Extrakte, selbst arteigener Organe, reagierten.

Allerdings ist es bisher nicht gelungen, beim Menschen (übrigens auch nicht bei anderen Tieren als Kaninchen) ähnliche Serumveränderungen zu erzeugen (HENNING, HERONIMUS und AWRECH, MARTIN, FREI und GRÜNMANDEL, FÖRTIG), was nach SACHS und KLOPSTOCK beim Menschen auf dem Umstande beruhen kann, daß sich hier nicht die gleiche Versuchsanordnung (intravenöse Injektionen) anwenden läßt.

Es ist KRÓO und SCHULZE nur gelungen, im Serum nichtsyphilitischer Wa.-negativer Menschen durch intraglutäale Injektionen massiver Dosen von serumfrei gewaschenen Pallidaaufschwemmungen in Kochsalzlösung komplementbindende Antikörper gegen Pallidaextrakte zur Entwicklung zu bringen, aber nicht gegen cholesterinierte Rinderherzextrakte. Außerdem konnten sie bei Kaninchen durch intravenöse Immunisierung mit Spirochätenaufschwemmung Sera erhalten, die mit Regelmäßigkeit lediglich mit dem zugehörigen Pallidaextrakt und zum Teil, aber in schwächerem Maße, mit dem SACHSSchen Rinderherzextrakt reagierten. Im Gegensatz dazu hatte bereits F. KLOPSTOCK zeigen können, daß Aufschwemmungen der *Spirochaeta pallida* bei Kaninchen allein als Vollantigen zu fungieren imstande waren und bei diesen typische Wa.-Antikörper im Blut entstehen ließen, die ebenso gut mit Pallidalipoiden wie mit beliebigen anderen für die Wa.R. brauchbaren Organlipoiden, z. B. mit Rinderherzextrakten reagierten, Versuche, die von HÖLTZER und POPOFF weitgehend bestätigt wurden und die F. KLOPSTOCK später auch am Pferd gelangen.

Jedenfalls kann also die Rolle des „Schleppers“ vom Spirochäteneiweiß übernommen werden, was auch SACHS und seine Mitarbeiter anerkannt haben.

Für die Ansicht WASSERMANNs, daß neben den unspezifischen Lipoidantikörpern auch spezifische gegen Spirochäten gerichtete Antikörper im Blut der Syphilitiker auftreten, sprachen schon die ersten Versuche von WASSERMANN, NEISSER und BRUCK. Sie erhielten nur mit dem Blutserum von Affen, welche mit wäßrigen Extrakten aus luischem Material vorbehandelt waren, positive Komplementbindung. Ähnliche Resultate haben später CITRON und MUNK sowie F. BLUMENTHAL, EIKEN, F. MEYER u. a. bei Kaninchen erzielt.

Weiterhin sind nach den Erfahrungen vieler Autoren bei der Wa.R. die Luesleberextrakte, wäßrige und alkoholische, anderen Organextrakten bei der Komplementbindung überlegen, und zwar bei Lues I, Lues congenita und — nach SCIARRA — bei unbehandelter Lues.

Nach F. KLOPSTOCK sowie GAETHGENS geben Pallidaextrakte mit der Komplementbindung bei Syphilis prozentual mehr positive Reaktionen als andere Extrakte. Auch sollen sie häufiger und schärfer als diese nach HECHT, REITER, MARQUARDT, A. und E. KLOPSTOCK usw. Frühfälle von Syphilis und Fälle von Lues latens erfassen.

MÜHLENS und HOFFMANN erhielten eine positive Wa.R. bei Affen nach Vorbehandlung mit abgetöteten Spirochätenkulturen, ebenso F. KLOPSTOCK, PLAUT, GAETHGENS, HÖLTZER und POPOFF mit dem Serum von Kaninchen

und Pferd nach intravenöser Vorbehandlung mit abgetöteten Spirochäten (s. oben).

G. BLUMENTHAL konnte außerdem zeigen, daß nach subduraler Vorbehandlung mit Spirochätenaufschwemmungen im Liquor der Kaninchen (unabhängig von der Bindungsfähigkeit des Blutserums) regelmäßig Antikörper auftraten, die eine positive Wa.R. ergaben, und zwar zeitlich zuerst mit Pallidaextrakten und später mit unspezifischen Organlipoiden. Derartige zeitliche Differenzen hat übrigens F. KLOPSTOCK bei den mit Pallidaextrakten vorbehandelten Kaninchen ebenfalls im Blutserum erhoben.

Für eine Spezifität der bei der Wa.R. und den Flockungsreaktionen in Erscheinung tretenden Antikörper lassen sich ferner die Ergebnisse der Versuche mit Trypanosomen anführen. LANDSTEINER und VAN DER SCHEER hatten gezeigt, daß nach Injektionen von abgetöteten Trypanosomen bei Kaninchen Antikörper auftraten, die eine positive Wa.R. gaben. KRÓÓ, SCHULZE und v. JANCsó gelang es weiterhin, auch bei nichtsyphilitischen Menschen durch Injektion von Aufschwemmungen abgetöteter Trypanosomen eine ähnliche Blutveränderung zu erzeugen, die sich nach ihrer Ansicht von der syphilitischen nicht unterscheiden läßt. Das trifft indessen nicht ganz zu, denn, wie sie selbst fanden, geben die Wa.-positiven Trypanosomensera keine positive Reaktion mit alkoholischen Spirochätenextrakten, und umgekehrt die Pallidaimmunsera von Menschen, die allerdings nach KRÓÓ und SCHULZE nur selten Wa.-positiv werden, keine Komplementbindung mit reinen Trypanosomenextrakten. Hingegen reagieren ja die Sera von Syphilitikern nach den vorliegenden übereinstimmenden Erfahrungen von HECHT, GAETHGENS, REITER, F. KLOPSTOCK, A. und E. KLOPSTOCK u. a. in hohem Prozentsatz mit Spirochätenextrakten von SCHERING-KLOPSTOCK positiv. Wir sehen also, daß den Syphilitikerseren in gewissem Prozentsatz und den Pallidaseren regelmäßig eine spezifische gegen Pallidasubstanz gerichtete Antikörperquote zukommt, während ihnen eine solche gegen Trypanosomensubstanz fehlt. Andererseits besitzen die Anti-trypanosomensera keine Pallidaantikörper. Obgleich beide Antisera mit den ubiquitären Lipoiden als Antigen eine positive Komplementbindungsreaktion (Wa.R.) geben, so spricht doch das erwähnte differente Verhalten für eine spezifische Quote in beiden und läßt sich wohl in der Weise am besten erklären, daß man ähnlich wie beim FORSSMANSchen Antigen (vgl. SACHS) auch im Trypanosomen- und Spirochätenextrakt bestimmte spezifischwirkende, dominante Faktoren annimmt, während bei der Luesinfektion eine Dominanz der spezifischen Pallidaantigene nur in gewissen Stadien zur Auswirkung gelangt.

Man darf also wohl als erwiesen ansehen, daß sich im Syphilitikerserum echte Antikörper finden, die mit geeigneten Antigenen reagieren, und daß diese Antikörper in der Hauptsache gegen Organlipoide gerichtet sind. Daneben dürften aber, wie dies schon WASSERMANN, wir selbst und andere Autoren annahmen, bei der Syphilisinfektion auch spezifische Pallidaantikörper entstehen, die zum Teil gegen Pallidalipoide und zum Teil gegen Pallidaeiweiß gerichtet sind. Für diese Auffassung sprechen außer der verschiedenen Thermolabilität der Antikörper in luischen Seren bzw. Liquoren (SACHS und KLINGENSTEIN, G. BLUMENTHAL, ZÜHDI) noch die Versuchsergebnisse von BLUMENTHAL und ZÜHDI bei der subduralen Immunisierung mit Spirochätenaufschwemmungen, ferner die Absättigungsversuche von HÖLTZER und SSUSCHKOWA sowie von

GAETHGENS (vgl. SCHMIDT-SCHLEICHER). Anscheinend überwiegen die spezifischen Antikörper nur im Beginn der Krankheit und bei Lues congenita.

Der Standpunkt AUGUST v. WASSERMANNs, den er bis zuletzt vertreten hat, daß „bei der Wa.R. als Antigen neben unspezifischen Lipoiden noch *spezifische Substanzen der Spirochaeta pallida* eine Rolle spielen“, wird also auch durch die neueren Befunde durchaus gestützt.

Gegenüber dieser Theorie haben die sonst noch geäußerten Ansichten über das Wesen der Wa.R. bzw. das Zustandekommen der syphilitischen Blutveränderung (z. B. von HIRSCHFELD und KLINGER, R. MÜLLER, TORIKATA, SCIARRA — vgl. dagegen WEISSENBACH und MARTINEAU —, SILBER und FRIESE u. a.) keine gleichwertige Bedeutung erlangt und sind in den Hintergrund getreten. Auf die Ausführungen von BERGEL und sonstige hiermit in einem gewissen Zusammenhang stehende, aber bisher nicht genügend geklärte Fragen, z. B. die der „Gehirnantikörper“, soll hier nicht näher eingegangen werden. Mit gewissen Lipoiden, z. B. den Bandwurmlipoiden, gelang K. MEYER die Erzeugung spezifischer Antisera.

II. Die Flockungs- usw. Reaktionen.

a) Die älteren Methoden und ihre Entwicklung.

Während also die Wa.R. den Ausgangspunkt und die Grundlage der modernen Serodiagnostik der Syphilis bildet, haben dann später die Flockungsreaktionen, besonders die von E. MEINICKE, H. SACHS, R. MÜLLER, R. L. KAHN u. a. große Fortschritte auf diesem Gebiete gebracht.

Bestrebungen, die immerhin etwas komplizierte Wa.R. durch einfachere Reagensglasmethoden zu ersetzen, wurden bald nach der Entdeckung der Wa.R. unternommen. Zuerst versuchte man die erhöhte Labilität der Syphilitikerseren zu benutzen. Hierher gehören bestimmte Globulinfällungsmethoden, bei denen KLAUSNER destilliertes Wasser, BRUCK Salpetersäure, Alkohol oder Milchsäure verwandten. Keine dieser Methoden hat Eingang in die Praxis gefunden, denn diesen Labilitätsreaktionen fehlt jedes spezifische Gepräge.

Anders steht es mit den Reaktionen, bei denen es sich ähnlich wie bei der Komplementbindungsreaktion um Antigen-Antikörperreaktionen handelt. Eine Ausflockung von syphilitischem Krankenserum beim Überschichten mit wäßrigem Luesleberextrakt hatte bereits LEONOR MICHAELIS beobachtet. FORNET und SCHERESCHESKY sahen Ringbildung beim Überschichten eines mit spirochätenhaltigem Material vorbehandelten Kaninchensерums mit wäßrigem Luesleberextrakt; ebenso trat Ringbildung auf beim Überschichten von Paralytikerserum mit dem Blut eines frischen Lueskranken. JACOBSTHAL konnte im Dunkelfeld bei stark positiven Syphilitikerseren schollige Präcipitate feststellen, wenn er die Seren mit alkoholischem Leberextrakt mischte. BRUCK und HIDAKA versuchten dann die Flockung durch Zentrifugieren bzw. durch Mastixzusatz deutlicher zu machen.

Alle diese Verfahren erwiesen sich aber als praktisch nicht genügend. Erst MEINICKE gelang es, einen wesentlichen Fortschritt zu erzielen. Er ging von der Vorstellung aus, daß, wie bei der Wa.R., wenn sich das Antigen mit dem Antikörper vereinigt, Komplement gebunden wird, ebenso auch eine Bindung der Lipoiden mit den wirksamen Bestandteilen des Antiserums eintritt, und zwar

besonders mit den Globulinen als den Trägern der Antikörperwirkung. Er gab zwei Methoden seiner „Lipoidbindungsreaktion“ an.

Bei seiner sog. Wassermethode soll sich die Eigenschaft des Extraktes, wasserlöslich zu sein, dem gebundenen Globulin mitteilen. Während also in der ersten Phase dieser Reaktion die Globuline ausgeflockt werden, gelingt es durch Zusatz von destilliertem Wasser in der zweiten Phase, die mit Lipoid gebundenen Globuline der positiven Seren wieder in Lösung zu bringen.

Bei seiner zweiten Methode, der Kochsalzmethode, wird durch die Bindung an das Lipoid das Globulin elektrolytempfindlich, so daß es bei späterem Kochsalzzusatz ausfällt. Es werden also, bei positiven Seren, die Lipoidglobulinkomplexe, ebenso wie mit Antikörper beladene Bakterien, bei Elektrolytgegenswart zusammengeballt und ausgeflockt.

Diese sog. Lipoidbindungstheorie hat MEINICKE später verlassen und dafür die Ansicht ausgesprochen, daß die Extraktkolloide das Kochsalzgleichgewicht der Serumglobuline im syphilitischen Serum durch Kochsalzentziehung ändern. Auf die theoretischen Erörterungen über das Zustandekommen dieser Reaktion soll hier nicht näher eingegangen werden.

Beide Methoden MEINICKEs hatten den Nachteil der Zweizeitigkeit. Diese Unbequemlichkeit vermied die Versuchsanordnung der von SACHS und GEORGI angegebenen Flockungsmethode, welche deshalb bald praktische Anwendung fand. Während MEINICKE seinen Extrakt aus Pferdeherz bereitete und mit Äther entfettete, benutzten SACHS und GEORGI Rinderherzextrakte, die in geeigneten Dosen Zusatz von Cholesterin erhielten. Im Gegensatz zu den MEINICKE-Reaktionen gelangte bei der SACHS-GEORGI-Reaktion physiologische Kochsalzlösung zur Anwendung.

Bald nach der Veröffentlichung der SACHS-GEORGI-Reaktion hat dann MEINICKE die dritte Modifikation seiner Lipoidbindungsreaktion bekanntgegeben. Diese sog. D.M. arbeitete gleichfalls einzeitig, verwendete aber auch weiterhin im Gegensatz zur SACHS-GEORGI-Reaktion Ätherrestextrakte aus Pferdeherzen und hypertonische Kochsalzlösung.

Mit diesen beiden Verfahren ließen sich zwar syphilitische Sera in einem verhältnismäßig hohen Prozentsatz erkennen, die Wa.R. war ihnen aber noch überlegen, so daß man nach Wegen suchte, eine Verbesserung der Ergebnisse zu erreichen. Bei diesen Bestrebungen wurden eine ganze Reihe neuer bemerkenswerter Tatsachen aufgedeckt, von denen an dieser Stelle nur diejenigen besprochen werden können, die später die Grundlage zu neuen brauchbareren Methoden bilden sollten.

Schon JACOBSTHAL und KAFKA konnten feststellen, daß die Ausflockung eines fein dispersen Kolloides z. B. von Mastix mit einer leichten Trübung beginnt, die immer mehr fortschreitet, bis schließlich sichtbare Flocken auftreten. Für die Flockungsreaktionen empfahl als erster DOLD, das Stadium der Trübung als Maßstab für die Ablesung zu nehmen, eine Anregung, die MEINICKE aufgriff und für seine sog. Trübungsreaktion weiter verwertete. Diese Methode hat MEINICKE dann durch Verwendung von Balsamzusätzen zum Extrakt an Stelle des von SACHS eingeführten Cholesterins zu vervollkommen gesucht.

HECHT wiederum erreichte eine höhere Empfindlichkeit der Extrakte durch Zugabe von Calciumchlorid und gelangte so in positiven Seren zu deutlichen

Zusammenballungen der Flocken, die später MÜLLER bei seiner Ballungsreaktion durch größere Cholesteringaben zum Extrakt in besonders schöner Weise erzielte.

Von den Momenten, die bei den Flockungsreaktionen von wesentlicher Bedeutung sind, ist zunächst die Art der Verdünnung der Extrakte hervorzuheben, worauf schon SACHS und RONDONI bei ihrer sog. fraktionierten Extraktverdünnung hingewiesen haben, ferner die Reifungszeit der bereits verdünnten Extrakte (HECHT), sowie das Verhältnis von Serum und Extraktmenge. Dieses Prinzip der relativ starken Extraktverdünnung im Verhältnis zur relativ großen Serummenge deckte HOHN als erster auf, MEINICKE verwendete es mit Erfolg bei seiner Trübungsreaktion, und KAHN vereinigte dieses mit einer Reihe von anderen, die Reaktion beschleunigenden und verstärkenden Faktoren in besonders glücklicher Weise zu seiner bekannten Flockungsreaktion.

Zu den die Flockung begünstigenden Momenten gehört ferner die Einwirkung erhöhter Temperaturen, z. B. eines Wasserbades von 45°, wie es zuerst HECHT vorschlug und später auch MÜLLER verwendete, sowie das Eintauchen von nicht mehr als der Hälfte bis zwei Drittel der Flüssigkeitssäule der Röhren ins Wasserbad (DREYER und WARD), wodurch im Reagensglas eine schnellere Zirkulation des Inhaltes erzielt wird. Weiter ist hierzu die Verwendung hochkonzentrierter Kochsalzlösungen (MEINICKE, BRUCK) zu rechnen, das Zentrifugieren der Extraktserummischungen (GAETHGENS, K. MEYER, BRUCK), vor allem aber das Schütteln der beschickten Röhren (HOHN), dessen Optimum z. B. bei der KAHN-Reaktion 275—280 Ausschläge pro Minute beträgt.

Auch die Flockungsreaktionen erfordern in der Regel genau wie die Wa.R. eine vorherige Inaktivierung der zu untersuchenden Serumproben. Bei der KAHN-Reaktion muß diese sogar kurz vor Ansetzen des Versuchs erfolgen. Die MEINICKE-Klärungsreaktion macht hiervon insofern eine Ausnahme, als sie gerade mit nicht erhitzten Seren am besten arbeitet.

Für alle Reaktionen ist bei der Herstellung der Extrakte eine spezielle Vorbereitung notwendig. So fordern z. B. MEINICKE, KAHN und MÜLLER für ihre Reaktionen eine genügende Vorbehandlung der Organe mit fettlösenden Mitteln — am besten mit Äther — bevor deren Extrahierung mit Alkohol erfolgen kann, sowie die genaue Einstellung der fertigen Extrakte bezüglich deren Kochsalzempfindlichkeit, wie sie MEINICKE auf Grund mühseliger Reihenversuche an Hand seiner „Flockungsbilder“ gelehrt hat.

b) Die modernen Flockungs- usw. Verfahren.

So haben sich in der neueren Zeit einige Flockungsmethoden aus der großen Zahl von derartigen Reaktionen herausgehoben, deren Spezifität und Reaktionsbreite annähernd gleich befriedigend ist und die sich lediglich durch ihre Technik unterscheiden: die KAHN-Reaktion, die MÜLLER-Ballungsreaktion und die MEINICKE-Klärungsreaktion, zu der MEINICKE seine Trübungsreaktion auf Grund der 1928 in Kopenhagen gesammelten Erfahrungen erfolgreich umbaute. Zu ihnen kommt noch die Citocholreaktion von SACHS und WITEBSKY hinzu.

Weniger eingebürgert haben sich die Mikroreaktionen, die z. B. von MEINICKE, KLINE angegeben wurden.

Von den scharf anzeigenden Flockungsreaktionen hat sich insbesondere die KAHN-Reaktion als die praktisch einfachste und dabei zuverlässigste Methode

bewährt (G. BLUMENTHAL, ABADJIEFF, CASTENS, TÖPFFER, SALAMON, PROCHÁZKA und PROCHÁZKOVÁ, MONSERRAT, DVORÁK, CANN und DE NAVASQUEZ u. a.).

Ihr Prinzip beruht zunächst auf der Beobachtung, daß beim Zusammenbringen von Serum und cholesteriniertem Rinderherzextrakt die Stärke der Flockung von der optimalen Konzentration der Reagenzien abhängt. Die Flockung wird um so deutlicher, je größer der Unterschied zwischen Antigen- und Serummenge ist. Kräftiges Schütteln des Gemisches bewirkt eine Beschleunigung der Flockenbildung und damit eine wesentliche Verstärkung der Reaktion. Außerdem ist es bei der Bereitung des Antigens von ausschlaggebender Bedeutung, daß hierfür von einem völlig wasserfreien Produkt ausgegangen wird, das noch durch mehrfaches Waschen mit Äther gründlich gereinigt und mit einer ganz bestimmten Menge Cholesterin versetzt wird. Bei der weiteren Bearbeitung und endgültigen Titrierung wird dann dieser Extrakt durch Zusatz eines aus den Ätherfraktionen gewonnenen Verstärkungsreagens, bzw. durch Verdünnung mit cholesteriniertem Alkohol auf einen Standardextrakt möglichst genau eingestellt. Da der Extrakt bei der eigentlichen Reaktion erfahrungsgemäß im Zustande der Flockungsbereitschaft, der sog. „Schwebefällung“, am günstigsten arbeitet, so wird dabei gleichzeitig die geringste Menge physiologischer Kochsalzlösung festgestellt, die mit dem Antigen feine (Lipoid-?) Niederschläge bildet, die sich durch weiteren Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung oder von gewöhnlichem Serum wieder glatt auflösen lassen. In der Regel beträgt der Titer des Extraktes ungefähr 1—1,3 ccm Kochsalzlösung für 1 ccm Extrakt.

Außer diesem sog. Standardextrakt hat KAHN noch einen besonders verschärften Extrakt angegeben, der aber nicht für die Stellung der Diagnose wegen der Gefahr unspezifischen Übergreifens Verwendung finden darf, sondern lediglich für eine „mutmaßliche“ (präsumptive) Diagnose, insbesondere zur Beurteilung der Wirkung einer spezifischen Behandlung benutzt werden soll. Bei ihm kommt also nur dem *negativen* Ausfall eine ausschlaggebende Bedeutung zu.

Die MÜLLER-Ballungsreaktion arbeitet ebenfalls mit einem cholesterinierten Rinderherzextrakt, der aber zur Erzeugung der Ballungsbilder einen verhältnismäßig hohen Cholesteringehalt besitzt und stark eingeeignet wird.

Auch MEINICKE benutzt für seine Klärungsreaktion alkoholische Rinderherzextrakte, die aber mit Äther vorbehandelt werden. Er fügt ferner zur Verstärkung derselben Tolubalsam bis zu einem Gehalt von 2% hinzu, wodurch sie stark getrübt werden. Dadurch wird ihre Verdünnung mit höherprozentiger (3,5%iger) Kochsalzlösung notwendig, der noch zur Erleichterung der späteren Aufhellung verschiedene Mengen Soda hinzuzufügen sind. Dann tritt beim Zusatz von positivem Luesserum, das stets aktiv genommen werden soll, nach einer gewissen Zeit eine Klärung der Flüssigkeit ein, während diese bei negativen Seren gleichmäßig getrübt bleibt. Mit der neuerdings von MEINICKE angegebenen Klärungsreaktion II, die mit einem gefärbten Extrakt angesetzt wird, der nur mit 3,5%iger Kochsalzlösung ohne Sodazusatz verdünnt zu werden braucht, läßt sich noch eine Verstärkung der Resultate durch eine besondere Mikroablesung bzw. Zentrifugiermethode erreichen. Doch müssen gegen die Verwendung dieser verschärften Verfahren zu rein diagnostischen Zwecken dieselben Bedenken erhoben werden wie gegen die (verschärfte) KAHN-Präsumptivmethode.

Die Citocholreaktion, für die SACHS und WITEBSKY besonders eingeeingte cholesterinierte Rinderherzextrakte benutzen, besitzt im Vergleich zu diesen Methoden in der ursprünglichen Versuchsanordnung eine geringere Empfindlichkeit (STERN und FRANK, FINKELSTEIN und ARISTOW, BOROWSKAJA und ORLOWA, G. BLUMENTHAL u. a.). Die Citocholeextrakte liefern aber Resultate von ziemlich gleicher Schärfe, falls sie nach dem Vorschlage von SACHS und WITEBSKY (vgl. MANTEUFEL und MAERKER, HAAG und LINKWEILER, G. BLUMENTHAL) in der Original-KAHN-Technik, bzw. in der neuen Modifikation, die der KAHNSchen Methodik sehr nahekommt, Verwendung finden.

III. Die Leistungsfähigkeit der verschiedenen Reaktionen.

Über die praktische Brauchbarkeit und Leistungsfähigkeit der einzelnen Reaktionen gibt es in der Literatur sich vielfach widersprechende Angaben. Diese behandeln in der Hauptsache die Fragen der Spezifität und der möglichst weitgehenden Erfassung der Luesfälle.

Was zunächst die *Spezifität der Wa.R.* betrifft, so fällt diese bekanntlich nicht allein bei der Lues positiv aus, sondern auch bei einer Zahl anderer meist chronisch verlaufender Krankheiten, die mit Syphilis nichts zu tun haben, z. B. bei der Lepra tuberosa. Allerdings bestehen für unsere Breiten keine besonderen Gefahren hinsichtlich solcher unspezifischen Reaktionen. Zwar sieht man auch bei fiebernden Kranken, speziell bei Fleckfieber und Scharlach, unspezifische Labilitätsreaktionen; auch können Gravidenseren — wohl ausnahmsweise — mehr oder minder starke unspezifische Hemmungen ergeben. Dadurch wird aber der große praktische Wert der Wa.R. nicht eingeschränkt.

In den Tropen ist allerdings zu beachten, daß zunächst einmal die durch ähnliche Erreger verursachte Frambösie in unbehandelten Fällen gleichfalls in nahezu 100 % positive Reaktionen gibt, und daß sich auch bei anderen Tropenkrankheiten (Malaria, Rekurrens, Trypanosomeninfektionen) mehr oder weniger häufig positive Reaktionen finden. Trotz dieser Störungen ist auch dort der Wert der Wa.R. besonders bei gleichzeitiger Heranziehung der Flockungsreaktionen, bei denen z. B. der Malariafehler nicht so groß ist, unbestritten. Bei Massenuntersuchungen ungebildeter Eingeborener, bei denen eine exakte Anamnese fehlt, muß das Resultat der serologischen Blutuntersuchung im Einzelfalle immerhin mit Vorsicht im Rahmen des klinischen Bildes verwertet werden, besonders wenn es sich um Kranke in einer Bevölkerungsgruppe mit endemischer Frambösie handelt.

Was nun die *Reaktionsbreite* der einzelnen Methoden betrifft, so muß natürlich zu ihrer Beurteilung jede in ihrer Originaltechnik ausgeführt werden, in der allein die besten Resultate zu erwarten sind. Keinesfalls darf man eine Reaktion lediglich in abgeschwächter Form ansetzen. Dies ist z. B. der Fall, wenn man bei der KAHN-Reaktion die letzte, in der Regel gerade am schärfsten anzeigende Reihe mit der geringsten Extraktmenge fortläßt, wie es z. B. von KRAH, sowie von POEPLAU geschehen ist.

Am besten läßt sich vielleicht ein objektives Urteil über die Reaktionsbreite der einzelnen Methoden auf Grund der *Ergebnisse der verschiedenen Serumkonferenzen* gewinnen, die von der Hygienesektion des Völkerbundes in den Jahren 1923, 1928 und 1931 veranstaltet wurden. Jedoch können naturgemäß

Tabelle I. Sera von sicherer Syphilis (502). II. Kopenhagener Serunkonferenz.

Reaktion	Ausgeführt von	Unbehandelte (67) davon			Positive ¹ Ergebnisse in %	Behandelte (435) davon			Positive Ergebnisse in %	Positive Ergebnisse insgesamt in %		
		nicht untersucht	+ bzw. †	±		nicht untersucht	+ bzw. †	±				
W ₃ -R.	DEBAINS	21	44	0	2	95,7	170	123	9	133	46,4	53,7
	JACOBSTHAL	0	61	3	3	91	0	204	62	169	46,9	52,8
	OTTO-BLUMENTHAL	0	61	2	4	91	1	199	63	172	45,9	51,9
	PAYLOVITCH	1	57	2	7	86,4	0	163	54	218	37,5	43,9
	HARRISON-WYLER	0	56	9	2	83,6	0	154	69	212	35,4	41,8
	SIERAKOWSKI	0	55	6	6	82,1	0	140	51	244	32,2	38,8
	DE BLASI	4	42	4	17	66,7	37	88	68	242	22,1	28,2
Flockungsreaktionen:												
M.-Ballungs-R.	MÜLLER	0	63	2	2	94	3	254	43	135	58,8	63,5
	KAHN	1	59	4	3	89,4	2	246	29	158	56,8	61,1
Murata-R.	BOAS	0	62	2	3	92,5	0	232	25	178	53,3	58,6
	NAGAYO-NOBECHI	0	59	3	5	88,1	25	196	64	150	47,8	53,5
Citochol-R.	SACHS-WITEBSKY	5	58	1	3	93,5	13	196	20	206	46,4	52,5
	Sigma-R.	0	60	6	1	89,6	0	197	70	168	45,3	51,2
M.-Trübungs-R.	MEINICKE	0	63	2	2	94	0	183	36	216	42,1	49
	Lentochol-R.	1	57	6	3	86,4	17	151	17	250	36,1	42,9
VERNES-R.	SACHS-WITEBSKY	15	48	1	3	92,3	53	126	61	195	33	40,1
	VERNES-BRICQ											

¹ Positiv = Summen der schwach (+) und stark (†) positiven Reaktionen.

auch diese Ergebnisse schon aus dem Grunde nicht als absolut bindend angesehen werden, weil die einzelnen Autoren ihre Reaktionen zum Teil nicht unter den für ihre Methode optimalen Bedingungen ausführen konnten. Dazu kommt noch, daß manche Fälle mit zweifelhaften Resultaten klinisch unaufgeklärt bleiben mußten.

Auf der *I. Kopenhagener Serumkonferenz* im Jahre 1923 wurden von verschiedenen Teilnehmern neben der Wa.R. noch die SACHS-GEORGI-Reaktion, oder deren Modifikation die sog. Sigmareaktion, ferner die DRITTE-MEINICKE-Reaktion bzw. die MEINICKE-Trübungsreaktion ausgeführt mit dem Ergebnis, daß diese Flockungsmethoden noch nicht imstande waren, der Wa.R. erfolgreich Konkurrenz zu machen.

Aber schon auf der *II. Serumkonferenz*, die im Jahre 1928 wiederum in Kopenhagen tagte, schnitten die nunmehr verbesserten Flockungsmethoden, zu denen vor allem die bereits in Amerika in den Vordergrund getretene KAHN-Reaktion und die von MÜLLER neu angegebene Ballungsreaktion hinzukamen, wesentlich günstiger ab.

Wie aus der (nach SCIARRA etwas modifizierten) Tabelle 1 hervorgeht, wurden damals 502 Serumproben, die von sicheren Luetikern stammten, mit der Wa.R. einerseits und 8 verschiedenen Flockungsmethoden andererseits untersucht, wobei von jedem Untersucher immer nur eine Methode ausgeführt wurde. Dabei erreichten die Ballungsreaktion von MÜLLER und die KAHN-Reaktion (in der Hand des Autors) bei weitem den größten Prozentsatz an positiven Befunden (63,5 bzw. 61,1%) gegenüber den drei am schärfsten anzeigenden Wa.Reaktionen (53,7, 52,8, 51,9%) und waren dabei völlig oder fast frei von Unspezifitäten.

Im Vergleich hierzu waren die Vernesreaktion und die Lentochole Reaktion (die eigentliche SACHS-GEORGI-Reaktion) zu schwach. Von den übrigen Flockungsmethoden kamen die uns hier in der Hauptsache noch interessierende MEINICKE-Trübungsreaktion und die Citochole Reaktion an die Stärke der schärfsten Wa.R. heran. Dabei hatten zugleich bemerkenswerterweise die Lentochole- und Citochole Reaktion keine falschen positiven Resultate aufzuweisen.

Betrachtet man nun nach dem Vorschlage von SCIARRA die nicht behandelten und behandelten Fälle gesondert, so läßt sich auch das Gebiet herausfinden, auf dem sich die neuen Flockungsmethoden durch besondere Schärfe auszeichnen. Während nämlich unbehandelte Luesfälle auch von den schwächsten Flockungsmethoden fast genau so gut wie von der schärfsten Wa.R. erfaßt werden, leisten die scharfen neuen Verfahren vor allem für die Erkennung latenter Fälle nach Behandlung weit mehr als diese, machen aber trotzdem bei der Beurteilung eines Behandlungserfolges die Wa.R. nicht überflüssig, da diese durch Schwächerwerden einen therapeutischen Einfluß eher erkennen läßt als jene.

Die *Überlegenheit der scharfen Flockungsreaktionen* tritt fast noch mehr zutage, wenn man die einzelnen Luesstadien gesondert betrachtet. Wie aus Tabelle 2 (nach Berechnung von G. BLUMENTHAL) hervorgeht, besitzen beide Flockungsreaktionen, abgesehen von Lues I und Lues congenita, bei allen Luesstadien eine größere Reaktionsbreite als die in jedem Falle schärfste Wa.R., ganz besonders aber bei der Tabes dorsalis, einer Erkrankung, bei der erfahrungsgemäß die Wa.R. in der Regel — insbesondere bei behandelten Fällen, zu denen

auch mit Ausnahme von 4 die hier geprüften Sera gehörten — nur durchschnittlich 60% anzuzeigen pflegt.

Wie bereits erwähnt, sind bei ihnen Unspezifitäten kaum zu befürchten.

Tabelle 2. Sera von behandelter und unbehandelter Syphilis.

	Anzahl	Stark positiv	Schwach positiv	Im ganzen positiv
Lues I				
Original-Wa.R. . .	} 20	7	1	8
Ballungs-R. . . .		9	1	10
KAHN-R.		5	3	8
Lues II				
Original-Wa.R. . .	} 26	16	2	18
Ballungs-R. . . .		18	2	20
KAHN-R.		19	0	19
Lues III				
Original-Wa.R. . .	} 60	27	7	34
Ballungs-R. . . .		31	15	46
KAHN-R.		32	9	41
Tabes				
Original-Wa.R. . .	} 30	7	10	17
Ballungs-R. . . .		22	5	27
KAHN-R.		21	6	27
Paralyse				
Original-Wa.R. . .	} 54	33	8	41
Ballungs-R. . . .		40	5	45
KAHN-R.		37	7	44
Lues congenita				
Original-Wa.R. . .	} 10	5	2	7
Ballungs-R. . . .		6	0	6
KAHN-R.		6	0	6
Lues latens				
Original-Wa.R. . .	} 287	124	23	147
Ballungs-R. . . .		138	20	158
KAHN-R.		139	18	157

In Tabelle 3 (nach SCIARRA) sind die damals an 77 zweifelhaften und 337 sicher nicht syphilitischen Fällen gewonnenen Ergebnisse zusammengestellt.

Während die allerdings bei sicherer Syphilis schwächeren Lentochole- und Citocholereaktionen genau wie die ebenfalls schwache Wa.R. von HARRISON-WYLER, bemerkenswerterweise aber auch die um fast 30% stärkere KAHN-Reaktion keinen einzigen (falsch-positiven) Versager aufzuweisen hatten, mußten sämtlichen anderen Verfahren — auch allen übrigen Wa.-Methoden — eine mehr oder minder große Zahl von Unspezifitäten angerechnet werden. Eine solche zeigte die MÜLLER-Ballungsreaktion, die in bezug auf Reaktionsbreite

bei sicherer Lues noch etwas besser als die KAHN-Reaktion abgeschnitten hatte, nur in einem einzigen Fall.

Interessant ist auch ein Vergleich der als zweifelhaft (\pm) abgegebenen Resultate, deren Anzahl ebenfalls in gewissem Grade als ein Maßstab für die Sicherheit einer Reaktion angesehen werden kann. So hatten HARRISON-WYLER bei sicherer Syphilis 77, bei Nichtsyphilis 4, im ganzen also $81 \pm$ Resultate,

Tabelle 3. Sera von zweifelhaften und sicher nichtsyphilitischen Fällen (414).

Reaktion	Ausgeführt von	Zweifelhafte, als un- spezifisch betrachtete Fälle (77)				Sicher nicht- syphilitische Fälle (337)		Positive Ergeb- nisse in %
		nicht unter- sucht	+ bzw. ‡	\pm	—	nicht unter- sucht	—	
Wa.R.	DEBAINS	28	26	0	23	158	179	11,4
	JACOBSTHAL	10	27	8	32	0	337	6,5
	OTTO-BLUMENTHAL	0	19	12	46	0	337	4,6
	PAVLOVITCH	0	6	6	65	1	336	1,5
	HARRISON-WYLER	0	0	4	73	0	337	0
	SIERAKOWSKI	0	0	6	71	0	337	0
	DE BLASI	1	12	10	54	37	300	3,2
Flockungsreaktionen:								
M.-Ballungs-R.	MÜLLER	0	1	3	73	3	334	0,2
KAHN-R.	KAHN	0	0	3	74	1	336	0
	BOAS	0	3	3	71	0	337	0,7
Murata-R.	NAGAYO-NOBECHI .	1	3	4	69	2	335	0,7
Citochol-R.	SACHS-WITEBSKY .	1	0	1	75	7	330	0
Sigma-R.	NOREL	6	6	7	64	1	336	1,5
M.-Trübungs-R.	MEINICKE	1	9	3	64	0	337	2,2
Lentochol-R.	SACHS-WITEBSKY .	1	0	1	75	3	334	0
VERNES-R.	VERNES-BRICQ . .	15	2	6	54	51	286	0,6

dagegen SACHS-WITEBSKY (mit der Citocholreaktion) 21 und 1, im ganzen 22 bei den schärfsten Flockungsreaktionen KAHN 33 und 3, im ganzen 36 (also um mehr als die Hälfte weniger als HARRISON-WYLER), und MÜLLER 45 und 3, im ganzen 48, zweifelhafte Ergebnisse.

Auf der 1930 in Montevideo abgehaltenen *III. Serumkonferenz* trat die Überlegenheit der Flockungsreaktionen ganz besonders deutlich zutage. Auf dieser wurde die Wa.R. mit der MÜLLERSchen Ballungsreaktion, der KAHN-schen Standard- und „Presumptive“-Methode, der MEINICKE-Klärungsreaktion und der damals wenig erfolgreichen Hämoflockungsreaktion von PRÜNELL verglichen. Jeder Untersucher führte auch hier nur eine Reaktion aus.

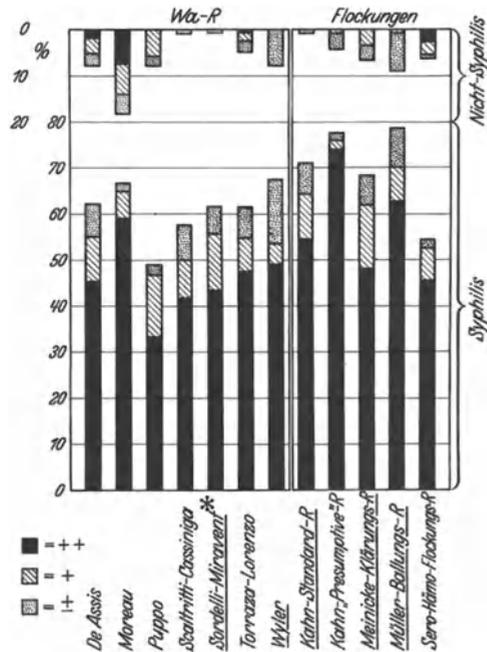
Wie aus Abb. 1 ersichtlich ist, erzielten SORDELLI und WYLER unter den Autoren, die mit der Wa.R. arbeiteten, insofern die besten Ergebnisse, als sie bei sicherer Lues 55,9 bzw. 54,4% positive Resultate bekamen, ohne daß ihnen bei Nichtlues ein Fehler unterlief. Bei WYLER fällt aber wieder (wie seinerzeit in Kopenhagen) ein unverhältnismäßig hoher Prozentsatz von \pm -Reaktionen (12,8% bei Syphilis und 7,9% bei Nichtsyphilis) auf.

Im Gegensatz dazu erreichte von den Flockungsmethoden die **KAHN**-Standardreaktion — als einzige unter voller Wahrung der Spezifität — 63,9% positive Resultate bei sicherer Syphilis und hatte bezeichnenderweise dabei nur in 6,6% bei Syphilis und nur in 0,7% (!) bei Nichtsyphilis zweifelhafte Reaktionen. Alle übrigen Methoden, auch die bereits erwähnte **KAHN**-Presumptivemethode, ferner die **MÜLLER**-Ballungsreaktion und die **MEINICKE**-Klärungsreaktion lieferten zwar bei Syphilis einen zum Teil noch höheren Prozentsatz an positiven Ausschlägen (75,6%, 69,3% bzw. 62,2%), dafür aber vereinzelt un-spezifische Ergebnisse auch bei Nichtsyphilis.

Bei der **KAHN**-Presumptivreaktion ist dies auch nicht weiter verwunderlich, zumal der Autor, worauf bereits hingewiesen wurde, diese Modifikation lediglich zur Verwendung bei sicherer Luesanamnese empfiehlt und eigentlich mehr Wert auf ihren negativen Ausfall bei behandelter Lues legt. Im Zusammenhang damit sind auch die ebenfalls schon erwähnten neuesten Bestrebungen **MEINICKE**s zu nennen, der für seine Klärungsreaktion II, analog **KAHN**, neben dem Standardantigen einen besonderen „extra starken“ Extrakt von derselben Schärfe wie der **KAHN**-Presumptivextrakt hergestellt hat oder seine Klärungsreaktion mit Hilfe seiner Mikro- bzw. Zentrifugiermethode „für diejenigen Untersucher“ verstärkt, „die aus wissenschaftlichen Gründen mit einer ganz besonders empfindlichen Methode arbeiten wollen“.

So berechtigt an sich alle Versuche sein mögen, die Reaktionsbreite der Syphilisreaktionen nach Möglichkeit zu steigern, dürfte doch unserer Ansicht nach für die laufende Laboratoriumspraxis die Grenze ihrer Leistungsfähigkeit mit der Standard-**KAHN**-, **MEINICKE**-Klärungs- bzw. **MÜLLER**-Ballungsreaktion erreicht sein. Natürlich ist dem Kranken nicht gedient, wenn man ihm auf Grund zu schwacher Untersuchungsmethoden nicht richtige negative Resultate mitteilt, ihn dadurch in falsche Sicherheit wiegt und die geeignetste Zeit für spezifische Kuren verabsäumt. Auf der anderen Seite ist es aber ebenso gefährlich, falsche positive Reaktionen abzugeben, die doch, wie auch die Konferenz in Montevideo ergeben hat, z. B. mit der **KAHN**-Presumptivreaktion, nicht sicher zu vermeiden sind.

Auch **MEINICKE** will seine neue verschärfte Methodik der Klärungsreaktion II in der Hauptsache auf behandelte Luetiker angewendet wissen. Eigene



* Auf die Ergebnisse der Autoren, deren Namen unterstrichen sind, wird im Text näher eingegangen.

Abb. 1. Sera von syphilitischen (623) und nichtsyphilitische (304) Fällen.

Erfahrungen haben uns auch bis jetzt davon abgehalten, für die KAHN-Reaktion neben dem Originalextrakt ein besonders verstärktes Antigen, wie es für die Presumptivmethode benutzt wird, zu empfehlen.

Noch ein Punkt verdient hervorgehoben zu werden. Auf der Kopenhagener Konferenz betrug bei den positiven Resultaten das Verhältnis der KAHN-Reaktion zur Wa.R. von WYLER 61,1:41,8% (und zwar bei behandelter Lues 56,8:35,4, bei unbehandelter aber weniger, nur 89,4:83,6). Auf der Konferenz von Montevideo war der Unterschied 63,9:54,4, also über 11% niedriger; SORDELLI erreichte hier sogar eine noch geringere Differenz.

Stellt man diese Ergebnisse unter Berücksichtigung der in Kopenhagen bei unbehandelter und behandelter Lues erhaltenen positiven Reaktionen einander gegenüber, so folgt aus ihnen, daß sich im Vergleich zu dem Kopenhagener Material das in Montevideo in der Hauptsache aus nicht oder weniger gut behandelten Fällen zusammensetzte, die, wie wir am Kopenhagener Beispiel gezeigt haben, eben auch durch die weniger scharfen Reaktionen angezeigt werden. Die Annäherung der Wa.R. von SORDELLI bzw. WYLER an die KAHN-Reaktion ist demnach wohl nur durch die Eigenart des Untersuchungsmaterials bedingt gewesen.

Wenn nun trotzdem die neuen Flockungsmethoden die Wa.R. nicht zu verdrängen vermochten, so beruht die Ursache hierfür zunächst auf der Erfahrungstatsache, daß die Wa.R. besonders bei Lues I und Lues congenita mehr leistet. Dazu kommen noch eine Anzahl von Lues latens-Fällen, die lediglich durch die Wa.R. aufgedeckt werden können. Nach den vorliegenden Erfahrungen (R. OTTO, G. BLUMENTHAL) läßt die KAHN-Reaktion durchschnittlich etwa 3% Wa.-positive Sera aus und erfaßt andererseits noch rund 7,2% Luesfälle mehr als eine Wa.R., die mit cholesterinierten Luesleberextrakten mit Rinderherzextraktzusatz angesetzt wird.

Ein zweiter Grund liegt in der aus verschiedenen Gründen teilweise begrenzten Verwendungsfähigkeit der neueren Flockungsmethoden für die Liquordiagnostik.

IV. Liquordiagnostik.

Wie eingangs erwähnt, haben bereits WASSERMANN und PLAUT gezeigt, daß sich durch Untersuchung des Liquors mit Hilfe der Wa.R. die progressive Paralyse als eine syphilitische Erkrankung erkennen läßt. Seit dieser Zeit hat die durch weitere Verfahren ergänzte Wa.R. in der Liquordiagnostik ihre große Bedeutung neben den Methoden der Zellzählung, Eiweißbestimmung (evtl. Feststellung der Eiweißrelation nach KAFKA) behalten. Die Methodik WASSERMANNs erfuhr durch den Vorgang von HAUPTMANN, den Liquor unverdünnt zu nehmen, eine wesentliche Verbesserung. Alle übrigen Vorschläge, z. B. den Liquor statt — wie üblich — lediglich unerhitzt, gleichzeitig zwecks Unterscheidung der einzelnen Metaluesformen unerhitzt und erhitzt (nach RIZZO, EICKE und LÖWENBERG) oder aus ähnlichen Gründen in absteigenden Verdünnungen zu untersuchen, führen vielleicht in manchen Fällen zu einer Verfeinerung der Diagnose, bringen aber in der Regel keinen Gewinn, sondern nur eine unnötige Belastung des Laboratoriums.

Für die *Flockungsmethoden* bedeutet der geringe Eiweißgehalt des Liquors insofern einen großen Nachteil, als der Globulingehalt bei vielen pathologisch

veränderten Liquoren kaum ausreicht, um mit den Extrakten makroskopisch sichtbare Flockungen zu geben. Um diesem Übelstande zu begegnen, bedient sich KAHN z. B. für seine Flockungsreaktion der zehnfachen Anreicherung der Globuline (mittels Ausfällung durch Ammonsulfat und Wiederaufnahme in einer zehnfach geringeren Menge physiologischer Kochsalzlösung). Andererseits kann auch der geringe Eiweißgehalt dadurch Störungen hervorrufen, daß er labile Extraktverdünnungen vor der spontanen Ausflockung nicht zu schützen vermag. Es ist daher nicht weiter verwunderlich, daß die Flockungsreaktionen bei der Liquordiagnostik nicht die gleichwertige Reaktionsweise zeigen, wie wir sie bei der Serumuntersuchung kennengelernt haben.

Im einzelnen liefert z. B. die Citocholreaktion, welche SACHS und WITEBSKY zusammen mit der Kälte-Wa.R. für die Liquoruntersuchung empfehlen (vgl.

Tabelle 4. Liquoren.
Kopenhagen (II. Konferenz).

Reaktion	Ausgeführt von	Sichere Syphilis (89)				Positive Ergebnisse in %	Nichtsyphilis (33)			
		nicht untersucht	+ bzw. †	±	—		nicht untersucht	+ bzw. †	±	—
Wa.R.	HARRISON-WYLER	3	56	6	24	65,1	0	0	2	31
	OTTO-BLUMENTHAL	33	37	2	17	66,1	15	0	2	16
KAHN-R.	KAHN	34	39	5	11	70,9	16	0	1	16
M.-Ballungs-R.	MÜLLER	26	47	7	9	74,6	13	0	0	20
Montevideo										
Wa.R.	TORRAZA-LORENZO WYLER	(53)				74,0 51,9	(147)			
		3	37	3	10		1	1	4	141
		1	27	10!	15		0	0	0	147
KAHN-R.	KAHN	0	33	0	20	62,3	1	0	3	143
M.-Ballungs-R.	MÜLLER	1	35	1	16	67,3	1	1	0	145

hierzu PLAUT), auch mit den von SACHS neuerdings verschärften Extrakten nach unseren Erfahrungen nicht immer eindeutige Ergebnisse. Die MEINICKE-Klärungsreaktion hat sich bisher für dieses Gebiet ebenfalls kaum durchzusetzen vermocht.

Dagegen liefern die MÜLLER-Ballungsreaktion — allerdings mit ihrer etwas komplizierten Technik und der bei Liquoren reichlich schwierigen Ablesung — vor allem aber wiederum die KAHNSche Reaktion — besonders im Verein mit der Wa.R. — recht brauchbare Ergebnisse.

Sie bilden aber, wie aus den auf den Konferenzen in Kopenhagen und Montevideo gewonnenen Ergebnissen (Tabelle 4) hervorgeht, wohl eine gute Ergänzung der Wa.R., aber keinen sicheren Ersatz für diese (vgl. G. BLUMENTHAL sowie SCHELLER).

Als einen solchen dürfen ferner auch nicht die *physikalisch-chemischen Methoden* angesehen werden, die uns in verhältnismäßig großer Zahl für die Untersuchung des Liquors zur Verfügung stehen, die sog. *kolloidalen Reaktionen*.

Bei diesen handelt es sich nicht wie bei der Wa.R. und den Flockungsmethoden um Immunitätsreaktionen. Vielmehr beruhen sie auf komplizierten, noch nicht restlos geklärten Fällungsvorgängen, bei denen das Liquoreiweiß — entsprechend der Verschiebung seines Globulin-Albuminquotienten und der dadurch bedingten Änderung der Qualität seiner elektrischen Ladung (GABBE und WÜLLENWEBER, BLOCH und BIBERFELD) — bei einer bestimmten Wasserstoffionenkonzentration (PRESSER und WEINTRAUB, KAFKA und SAMSON) die Rolle eines Fällungs- bzw. Schutzkolloids gegenüber den für die Untersuchung verwendeten Elektrolyten und kolloidalen Substanzen spielt.

Dabei wird eine künstlich hergestellte kolloidale Lösung durch die in ihrem Eiweißgehalt qualitativ und quantitativ veränderte Lumbalflüssigkeit ausgeflockt. Da die Elektrolytempfindlichkeit der einzelnen Sollösungen schwankt, muß diese in Vorversuchen zunächst austitriert werden, damit für den Hauptversuch die stärkste Kochsalzkonzentration festgestellt wird, die das Sol unverändert läßt.

Im Hauptversuch äußern sich dann die kolloidalen Veränderungen der Sollösung z. B. beim Goldsol in dem Farbwechsel des roten Sols in violett, blau bis weiß. Bei der Mastixreaktion bewirkt die kolloidale Veränderung eine Trübung, welche sich bis zu maximaler Ausflockung steigert.

Während sich nun die Wa.R. und als Ergänzung zu dieser die erwähnten neueren Flockungsmethoden durch ihre relativ strenge Spezifität für Lues auszeichnen, zeigen die kolloidchemischen Reaktionen zwar bei den Erkrankungen des Zentralnervensystems ohne Rücksicht auf deren Ätiologie mehr oder minder deutliche Ausschläge, wobei einige — wenigstens die *Gold- und Mastixreaktion* bei bestimmtem Kurvenverlauf — in einem hohen Prozentsatz wertvolle Anhaltspunkte für die syphilitische Grundlage mancher Hirnaffektionen liefern. Doch steht wohl jetzt allgemein fest, daß die von LANGE anfangs ausgesprochene Ansicht der streng für Lues spezifischen Linksausflockung nicht zu Recht besteht, und daß auch eine Reihe von sonstigen Erkrankungen des Zentralnervensystems nichtsyphilitischer Ätiologie genau den gleichen Kurventypus aufweisen kann und umgekehrt (vgl. GRÜTZ, BIBERFELD, PICK, GOLANT-RATNER, v. THURZÓ und SZÉKY, G. BLUMENTHAL, SCHMITT u. a.).

Die anfangs viel ausgeführte *Goldreaktion* von C. LANGE bereitet leider schon bei der Darstellung einwandfreier Goldlösungen bisweilen größte Schwierigkeiten, und auch die käuflichen Präparate liefern keinen immer sicher brauchbaren Ersatz.

Im Gegensatz dazu erfordert bei der *Mastixreaktion* von EMANUEL das Ansetzen der Mastixlösung weit weniger Mühe und Zeitverlust. Doch war bei ihr bis vor kurzem ein Kochsalzvorversuch zur Ermittlung der Salzeempfindlichkeit der Gebrauchslösung nicht zu umgehen (vgl. die Normomastixtechnik von KAFKA). Da bedeutet die vor einiger Zeit von EMANUEL und ROSENFELD angegebene *Lumbotestreaktion*, die mit fertig geeichten und haltbaren (gepufferten) Reagenzien arbeitet, eine wesentliche Erleichterung, wenn auch bei ihr eine geringere Empfindlichkeit der Mastixlösung mit in Kauf genommen werden muß.

Diesen „Reihenmethoden“, zu denen noch neben zahlreichen praktisch mehr oder weniger brauchbaren Verfahren die in Frankreich viel geübte, aber der Gold- und Mastixreaktion unterlegene Benzoereaktion nach GUILLAIN,

GUY-LAROCHE und LEHELLE zu rechnen ist, stehen verschiedene „Einglasmethoden“ gegenüber. Von diesen ist die sog. Sublimat-Fuchsinreaktion von TAKATA-ARA zwar theoretisch hochinteressant; sie hat sich aber praktisch nicht bewährt (vgl. NICOLE, GRABOW, FRIEDMANN, FIEDLER, SCHMITT).

Dagegen gewinnt die *Siliquidreaktion* in der von BLUMENTHAL und SHIRAKAWA angegebenen Versuchsanordnung, die mit fertig im Handel erhältlicher kolloidaler Kieselsäure angesetzt wird, immer mehr an Beachtung (SCHMITT). Sie geht nach ABADJEFF, SSERAFIMO, ZÜHDI, RIECHERT und SWERBEJEW, KLEINER u. a. nicht nur in einem hohen Prozentsatz (bis zu 98%) mit der Mastixreaktion parallel, sondern nähert sich in der Stärke ihres Ausfalles dem Grade der Ausflockung der Mastixreaktion in hohem Maße an. Entsprechend der Erfahrung, daß im allgemeinen die Tabes im Liquorbefund das abgeschwächte Bild der Paralyse bietet (vgl. KAFKA), kann man bei einer stark positiven (++) Siliquidreaktion beiluetischer Ätiologie auf das Vorliegen einer Paralyse schließen, während ein schwacher (+) Ausfall mehr für Tabes oder Lues cerebri spricht.

Demnach bedeutet die Siliquidreaktion, zumal sie im Gegensatz zu den Reihenmethoden mit einem gebrauchsfertig käuflichen Reagens arbeitet, sich nur in einem einzigen Röhrchen abspielt und sofort abgelesen wird, eine wesentliche Erleichterung für die Liquordiagnostik.

Die kolloidalen Methoden sollen im übrigen — wie noch einmal betont sei — keineswegs mit den biologischen Reaktionen (der Wa.R. usw.) in Konkurrenz treten, oder diese etwa überflüssig machen, wie dies von C. LANGE zugunsten seiner Goldsolreaktion seinerzeit angegeben wurde und neuerdings von BACHMANN, allerdings ohne weitere Begründung, wieder vertreten wird. Wie oben näher erläutert wurde, gestatten ja die Gold- bzw. Mastixreaktion trotz ihrer Reihenausführung nicht immer eine ätiologische Diagnose, sondern sie geben genau wie die Siliquidreaktion lediglich über eine pathologische Veränderung des Liquoreiweißspiegels Aufschluß.

V. Schlußbemerkungen.

Für die Serodiagnostik der Syphilis hat sich die *Wa.R.* bis heute noch als *Grundlage* erhalten. Ihr sind aber eine Reihe von *Fällungsreaktionen* an die Seite getreten, die im Vergleich zu ihr mit wesentlich vereinfachter Technik als Flockungs-, Trübungs- oder Ballungsreaktion arbeiten und *ihr zum Teil überlegen* sind. Dies gilt in erster Linie für bestimmte scharf anzeigende Methoden, die sich durch eine hohe Empfindlichkeit und dabei weitgehende Spezifität, d. h. eine in der Regel nur für Lues sprechende Reaktionsfähigkeit auszeichnen. Ihre Überlegenheit tritt bei behandelten Luesfällen und der Metalues hervor, während die *Wa.R.* wiederum — besonders wenn sie mit geeigneten Luesleberextrakten ausgeführt wird — bei Lues I und Lues congenita häufig positive Resultate liefert, wo die schärfsten Flockungsreaktionen noch negativ verlaufen.

Bei der Beurteilung neuer Methoden muß man gerade diesen Erkenntnissen Rechnung tragen. Demnach ist es nicht angängig, bei der Nachprüfung solcher Verfahren lediglich die *Wa.R.* oder die durch schärfere Methoden überholten älteren SACHS-GEORGI- bzw. MEINICKE-Trübungsreaktionen zum Vergleich heranzuziehen, wie es noch vielfach geschieht.

Ebenso verfehlt ist es, bei der Untersuchung von *Blutproben* auf Lues neben der *Wa.R.* in der Hauptsache eine schwächere Flockungsmethode auszuführen. Vielmehr bedarf die *Wa.R.* zur möglichst vollständigen Erfassung aller Luesfälle der *Ergänzung und Bestätigung durch scharfe Flockungsreaktionen*. Wie die obigen Erfahrungen lehren, genügt in der Regel hierfür eine einzige gute Methode. Nur bei Unstimmigkeiten zwischen beiden Verfahren und unsicherer klinischer Diagnose ist die Heranziehung weiterer Methoden erforderlich. Das Nebeneinander verschiedener zum Teil schwächerer Verfahren, wie es SACHS, sowie KLOPSTOCK und HILPERT empfohlen haben, vermag den Prozentsatz an positiven Reaktionen, die im Verein mit einer einzigen scharf anzeigenden Reaktion erhalten werden, nicht nennenswert zu erhöhen. Ihre Anwendung kann sogar durch den vereinzelt positiven Ausfall *einer* Reaktion zur Unsicherheit führen.

Welche von den erwähnten scharfen Methoden als Hauptverfahren heranzuziehen ist, darf dem Ermessen des einzelnen Untersuchers überlassen bleiben. Die Grundbedingung ist lediglich, daß jede auch mit einer Technik ausgeführt wird, in der allein die besten Resultate zu erwarten sind.

Wenn wir auf der Serologischen Abteilung des „Robert-Koch“-Instituts bei der Untersuchung der Blutproben als Ergänzungsmethode der *Wa.R.* seit Jahren der *KAHN*-Reaktion den Vorzug geben, so haben uns zu dieser Stellungnahme ihre einfache Technik, die Schnelligkeit ihres Reaktionsablaufs und die Leichtigkeit ihrer Ablesung bestimmt, Vorzüge, die bei den sonst wohl gleichwertigen Reaktionen von MÜLLER bzw. MEINICKE nicht erreicht werden.

Nur in den Fällen, in denen zwischen *Wa.R.* und *KAHN*-Reaktion Unstimmigkeiten auftreten, die auch durch die bei der Einsendung mitgeteilte klinische Diagnose keine Erklärung finden, nehmen wir weitere Methoden, z. B. die *MEINICKE*-Klärungs- oder die *MÜLLER*-Ballungsreaktion hinzu, die in der Regel allerdings mit der *KAHN*-Reaktion parallel verlaufen.

Die *Kombination der Wa.R. mit der KAHN-Reaktion* hat sich nicht nur uns für die laufende Untersuchung der Blutproben völlig bewährt, sondern für sie tritt auch eine Reihe anderer Autoren (z. B. BOAS, RITTAU) ein.

Bei der *Liquoruntersuchung* gelten für die Verwendung der *Wa.R. und Flockungsreaktionen* ähnliche Überlegungen. Auch hier erfährt die *Wa.R.* durch die *KAHN*-Reaktion oder auch durch die (— wie erwähnt — technisch kompliziertere) Ballungsreaktion eine wertvolle Ergänzung und Unterstützung.

Dazu kommen noch, abgesehen von der schon am Krankenbett auszuführenden Zellzählung sowie, zwecks Verfeinerung der Diagnose, der Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes und eventuell der Feststellung der Eiweißrelation, die *kolloidchemischen Methoden* z. B. die Gold- bzw. Mastixreaktionen, von deren Modifikationen die sog. Mastix-Lumbotestreaktion von EMANUEL und ROSENFELD wegen ihrer Einfachheit besonders brauchbar ist. Leider gestatten diese trotz Reihenausführung erfahrungsgemäß nicht immer eine ätiologische Diagnose. Mit ihnen geht die nur mit einem Röhrchen arbeitende Siliquidreaktion nach BLUMENTHAL und SHIRAKAWA weitgehend parallel. Aus diesem Grunde genügt es, jede Liquorprobe zunächst mit der Siliquidreaktion zu untersuchen. Fällt diese negativ aus, so kann von der Anstellung weiterer kolloidchemischer Reaktionen abgesehen werden. Im positiven Falle soll noch eine andere Methode, z. B. die Mastix-Lumbotestreaktion angesetzt werden, deren Kurvenverlauf zur Erweiterung bzw. Klärung der Diagnose beitragen kann.

Die Serodiagnostik der Lues hat also im letzten Jahrzehnt zweifellos große Fortschritte insbesondere durch die Einführung der neueren scharfen Flockungs- usw. Reaktionen gemacht. Nunmehr scheint aber eine gewisse Vervollkommnung erreicht zu sein, die augenblicklich kaum zu überbieten ist. Wie bei der Wa.R. die Versuche, durch Verwendung aktiver Sera oder durch Hinzunahme der Kältebindung mehr positive Ergebnisse zu erzielen, zu einer Steigerung der Gefahr von Unspezifitäten geführt haben, so wird auch durch die Verstärkung des KAHN-Extraktes (Presumptivmethode), des MEINICKE-Klärungsextraktes (den aber MEINICKE inzwischen wieder aufgegeben hat) oder durch die Verschärfung der MEINICKE-Klärungsreaktion II (Mikroreaktion, Zentrifugiermethode) zwar eine Vermehrung der positiven Ausschläge bei Lues erzielt. Aber auch diese kann wieder nur auf Kosten der Spezifität gehen.

Somit kommt eine weitere Verschärfung der Methoden zur Serodiagnostik der Syphilis auf dem bisherigen Wege wohl nicht in Frage. Sie erscheint uns auch kaum erforderlich, da, wenn man sich nur der erwähnten Methoden richtig bedient, *Kombinationen gegeben sind, bei denen die Reaktionen sich gegenseitig optimal ergänzen.*

Unter Berücksichtigung der Anforderungen, welche die Ausführung zahlreicher laufender Untersuchungen in einem serologischen Laboratorium an das Personal stellt, und in Hinsicht auf die bekannte häufige Knappheit des eingehenden Untersuchungsmaterials, ist nach den vorliegenden vielseitigen Erfahrungen für die Blutuntersuchung als *die zur Zeit einfachste und beste Kombination die gleichzeitige Ausführung der Wa.R. und der KAHN-Reaktion* anzusehen, die bei der Liquordiagnostik noch durch mindestens eine kolloidchemische Methode zu ergänzen ist. Für spezielle klinische Zwecke steht eine Reihe weiterer Verfahren zur Verfügung, auf die wir gleichfalls oben hingewiesen haben, deren Auswahl aber dem Ermessen des einzelnen Untersuchers überlassen bleiben darf.

Literatur.

Zusammenfassende Übersichten:

- BAUMGÄRTEL, TR.: Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung. Erg. Hyg. 5, 475 (1922).
- BLUMENTHAL, G.: Hämolyse. C. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, 2. Aufl., Bd. 3, S. 568. Jena: Gustav Fischer 1925.
- BOAS, H.: Die Wa.R. mit besonderer Berücksichtigung ihrer klinischen Verwertbarkeit. Berlin: S. Karger 1922.
- BRUCK, C.: Handbuch der Serodiagnose der Syphilis, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1924, 1—162.
- JACOBSTHAL, E.: Die Präcipitations- und Flockungsreaktionen zum Luesnachweis. C. BRUCKS Handbuch der Serodiagnose der Syphilis. 2. Aufl., S. 236. Berlin: Julius Springer 1924.
- KAFKA, V.: Lumballflüssigkeit und Bedeutung der Serodiagnose der Syphilis für Neurologie und Psychiatrie in C. BRUCKS Handbuch der Serodiagnose der Syphilis. 2. Aufl., S. 419. Berlin: Julius Springer 1924.
- Taschenbuch der praktischen Untersuchungsmethoden der Körperflüssigkeiten bei Nerven- und Geisteskrankheiten, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1927.
- Theorie und Technik der Liquoruntersuchung mit besonderer Berücksichtigung der Syphilis. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 17 I, S. 456. Berlin: Julius Springer 1929.
- KAHN, R. L.: The KAHN Test. Baltimore: The Williams and Wilkins Co. 1928 (dort umfangreiche amerikanische Literatur).

- KAUP, J.: Kritik der Methodik der Wa.R. und neue Vorschläge für die quantitative Messung der Komplementbindung. München und Berlin: R. Oldenbourg 1917. [Vgl. Arch. f. Hyg. **87**, H. 1/4 (1917).]
- KISS: Technik und Theorie der Serumuntersuchung auf Syphilis. Jena: Gustav Fischer 1930.
- KLOPSTOCK, A.: Über die Flockungsreaktionen zur Serodiagnose der Syphilis. Erg. inn. Med. **28**, 211 (1925).
- LAUBENHEIMER: Serumdiagnose der Syphilis. Handbuch der pathologischen Mikroorganismen, Bd. 17 I, S. 216. Jena: Gustav Fischer und Wien: Urban und Schwarzenberg 1930.
- MUCHA, V. u. K. PLATZER: Klinische Wertung der Liquoruntersuchung vom Standpunkt des Syphidologen. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 17 I, S. 520. Berlin: Julius Springer 1929.
- MÜLLER, R. u. R. BRANDT: Wassermannreaktion (Theorie und Methodik). Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 15 II, S. 285. Berlin: Julius Springer 1929.
- NOGUCHI, H.: Laboratory Diagnosis of Syphilis. London: H. Milford 1913.
- OTTO, R.: 25 Jahre Serodiagnostik der Lues. Ann. Tomarkin-Foundation **1932**, H. 1/2.
- PLAUT, F.: Serologie der Lipide in ihrer Beziehung zur Syphilis und Metasyphilis. Z. Neur. **123**, 365 (1930).
- POEHLMANN: Die Technik der Wa.R. usw., 3. Aufl. München: Müller u. Steinicke 1928.
- SACHS, H.: Die Flockungsreaktionen zum serologischen Luesnachweis. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 15, S. 363. 1929.
- Fortschritte in den theoretischen Grundlagen der Serodiagnostik der Syphilis. Zbl. Hautkrkh. **33**, 417 (1930).
- SCHMITT, W.: Ein Überblick über Technik, Klinik und Theorie der Kolloidreaktionen des Liquor cerebrospinalis, Kolloid-Z. **41**, 261, 334 (1927).
- Kolloidreaktionen der Rückenmarkflüssigkeit. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1932.
- Serumkonferenzen: in Veröffentlichungen der Hygienesektion des Völkerbundes (Série de Publications de la Société des Nations):
- I. 19. Nov. bis 3. Dez. 1923 Kopenhagen, 1924 III, Nr. C.H. 148.
- II. 21. Mai bis 4. Juni 1928 Kopenhagen, 1929 III, 3, Nr. C.H. 726.
- III. 15.—26. Sept. 1930 Montevideo, 1931 III, 4, Nr. C.H. 968.
- STREMPER: Der gegenwärtige Stand des serologischen Luesnachweises mittels Flockung. Halle a. S.: Carl Marhold 1926.
- TORIKATA, R.: Die volumetrische Komplementbindungsreaktion. Jena: Gustav Fischer 1928.
- WEISBACH, W.: Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis in W. WEICHARDTS Erg. Hyg. **7**, 616 (1925).
- WEYRAUCH, F.: Über das Wesen der Wa.R. Med. Klin. **1930**, 1925.
- ZEISSLER, J.: Die Technik der Komplementbindung zum serologischen Nachweis der Syphilis. C. BRUCKS Handbuch der Serodiagnose der Syphilis, 2. Aufl., S. 163. Berlin: Julius Springer 1924.

Einzelarbeiten.

- ABADJIEFF, B.: Über den Wert der KAHNSchen Reaktion bei der Serodiagnose der Lues. Z. Hyg. **107**, 742 (1927).
- Über den diagnostischen Wert einiger neuerer Liquorreaktionen. Med. Klin. **1927**, 1577.
- BACHMANN, W.: Die Hämagglutination von Hammelblutkörperchen durch spezifischen Amboceptor. Klin. Wschr. **1932**, 196.
- BERGEL: Entstehung und Wesen der spezifischen Einstellung der Antikörper gegen Lipide. Zbl. Bakter. Ref. **107**, 37 (1932).
- BIBERFELD, H.: Zur Praxis und Theorie der Goldsolreaktion. Z. Neur. **83**, 366 (1923).
- BLOCH, E. u. H. BIBERFELD: Die Eiweißkörper des Liquor cerebrospinalis und die Goldsolreaktion nach LANGE. Dtsch. med. Wschr. **1924**, 461; Z. exper. Med. **40**, 350 (1924).
- BLUMENTHAL, F.: Wa.R. und experimentelle Kaninchensyphilis. Berl. klin. Wschr. **1911**, 1462.
- BLUMENTHAL, G.: Zur Extraktfrage bei der Wa.R. Z. Hyg. **101**, 298 (1923).
- Zur Siliquidreaktion. Zbl. Bakter. I Ref. **78**, 574 (1925).
- Beiträge zur Frage des serologischen Luesnachweises. (6. Mitt.) Wa.R. und neuere Flockungsreaktionen. Med. Klin. **1928**, 1514.

- BLUMENTHAL, G.: Die experimentelle Erzeugung syphilitischer Liquorveränderungen. *Z. Hyg.* **110**, 93 (1929).
- Beiträge zur Frage des serologischen Luesnachweises. 7. Weitere Erfahrungen mit der Wa.R. und KAHN-R. an syphilitischen Seren und Liquoren. *Med. Klin.* **1930**, 1563.
- Beiträge zur Frage des serologischen Luesnachweises. (8. Mitt.) Über den Wert der Ausführung mehrerer Flockungsmethoden als Ergänzung zur Wa.R. *Med. Klin.* **1932**, im Druck.
- u. T. SHIRAKAWA: Über den Wert der Wa.R. und der kolloidalen Reaktionen für die Liquordiagnostik. *Med. Klin.* **1924**, 1738.
- u. M. ZÜHDI: Weitere experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Wa.R. *Zbl. Bakter. I Orig.* **121**, 85 (1931).
- BOAS, H.: Die Wa.R. bei aktiven und inaktiven Sera. *Berl. klin. Wschr.* **1909**, 400.
- Untersuchungen über die neue Schnellreaktion nach KAHN. *Dermat. Wschr.* **90**, 771 (1930).
- BOROWSKAJA, D. P. u. S. D. ORLOWA: Zur Bewertung der Citocholreaktion in der Serodiagnose der Lues. *Z. Immunforsch.* **67**, 63 (1930).
- BREINL: Beitrag zur Kenntnis der Wa.R. *Z. Immunforsch.* **29**, 463 (1920).
- BRUCK, C.: Über die Bedeutung von provokatorischen Arthigoninjektionen für die Kontrolluntersuchungen bei der Demobilisierung. *Münch. med. Wschr.* **1917**, 1089.
- Weitere serochemische Untersuchungen bei Syphilis. *Münch. med. Wschr.* **1917**, 1129.
- Zur Serodiagnose der Syphilis durch Ausflockung. *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, 825.
- Zur Technik der BRUCKSchen Reaktion (BR) bei Syphilis. *Klin. Wschr.* **1923**, 1755.
- u. HIDAKA: Über Fällungserscheinungen beim Vermischen von Syphilisseren mit alkoholischen Luesleberextrakten. *Z. Immunforsch.* **8**, 476 (1911).
- CANN, L. W. and DE S. NAVASQUEZ: The relative value of the KAHN and WASSERMANN reaction based upon a survey of 175 clinical cases and tests upon 5000 sera. *Brit. J. vener. Dis.* **7**, 105 (1931).
- CASTENS, E.: Die Bedeutung der KAHN-Reaktion in der serologischen Syphilisdiagnostik. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 1461.
- CITRON, J.: Die Serodiagnostik der Syphilis. *Berl. klin. Wschr.* **1907**, 1370.
- u. F. MUNK: Das Wesen der Wa.R. *Dtsch. med. Wschr.* **1910**, 1560.
- DETRE: Über den Nachweis von spezifischen Syphilisantisubstanzen und deren Antigenen bei Luetikern. *Wien. klin. Wschr.* **1906**, 619.
- DOLD, H.: Eine vereinfachte, frühzeitig makroskopisch ablesbare Luesflockungsreaktion (Trübungsreaktion). *Med. Klin.* **1921**, 940.
- DREYER, G. and H. K. WARD: A simple quantitative serum-reaction for the diagnosis of syphilis and the expression of results in standard units. *Lancet* **1921 I**, 956.
- DVORÁK, J.: Unsere Erfahrungen mit der KAHNSchen Flockungsreaktion. *Z. klin. Med.* **118**, 119 (1931).
- EICKE u. E. LÖWENBERG: Über Verschiedenheiten im Ausfall der Wa.R. mit aktivem und inaktivem Liquor. *Med. Klin.* **1921**, 414.
- EIKEN, H.J.: Die Wa.R. bei Kaninchen nach Behandlung mit Extrakt ausluetischer Leber. *Z. Immunforsch.* **24**, 188 (1915).
- EMANUEL, G.: Eine neue Reaktion zur Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. *Berl. klin. Wschr.* **1915**, 792.
- u. H. ROSENFELD: Die EMANUELSche Mastixreaktion der Rückenmarksflüssigkeit in neuer Form. *Klin. Wschr.* **1927**, 1375.
- — Entgegnung auf die Arbeit von W. RIEBE über die Mastix-Lumbotest-Reaktion nach EMANUEL und ROSENFELD. *Dermat. Wschr.* **1929**, 1035.
- — Die Mastix-Lumbotest-Reaktion nach EMANUEL und ROSENFELD und ihre Bedeutung für die Diagnose der Neurolues. *Med. Klin.* **1930**, 553.
- FIEDLER: Unsere Erfahrungen mit neueren Kolloidreaktionen des Liquor cerebrospinalis. *Z. Neur.* **114**, 751 (1928).
- FINGER, E. u. K. LANDSTEINER: Untersuchungen über Syphilis an Affen. *Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. III* **114** (1905), **III 115** (1906).
- FINKELSTEIN, J. u. W. G. ARISTOW: Die Citocholreaktion von SACHS und WITEBSKY als Verfahren zur Serodiagnostik der Syphilis. *Klin. Wschr.* **1930**, 1073.
- FÖRTIG, H.: Experimentelle Beiträge zur Frage der Erzeugung der syphilitischen Blutveränderung am Menschen und Kaninchen. *Z. Immunforsch.* **52**, 328 (1927).

- FORNET u. J. SCHERESCHEWSKY: Serodiagnose bei Lues, Tabes und Paralyse durch spezifische Niederschläge. *Münch. med. Wschr.* **1907**, 1471.
- FORSSMAN, J.: Die Herstellung hochwertiger spezifischer Schafhämolysine ohne Verwendung von Schafblut. *Biochem. Z.* **37**, 78 (1911).
- FREI, W. u. S. GRÜNMANDEL: Gelingt es, beim Menschen mit Gemischen aus alkoholischem Placentaextrakt und Serum eine positive Wa.R. zu erzeugen? *Z. Immun.forsch.* **51**, 517 (1927).
- FRIEDMANN: Über die diagnostische Verwertung der neuen Kolloidreaktion von TAKATA-ARA im Liquor cerebrospinalis. *Arch. f. Psychiatr.* **83**, 762 (1928).
- GABBE, E. u. WÜLLENWEBER: Beitrag zur Theorie und Praxis der Mastixreaktion. *Z. exper. Med.* **39**, 297 (1924).
- GAETHGENS, W.: Die Serodiagnostik der Syphilis mittels der Ausflockungsreaktion nach SACHS und GEORGI. *Münch. med. Wschr.* **1919**, 933.
- Über die antigene Wirkung von Pallidasuspensionen in karbolisierter Kochsalzlösung. *Med. Klin.* **1929**, 390.
- Über die Brauchbarkeit eines wäßrigen karbolisierten Pallidaantigens für die serologische Syphilisdiagnose. *Med. Klin.* **1929**, 873.
- Weitere Untersuchungen über die Pallidareaktion, insbesondere ihre Beziehungen zur Wa.R. *6. Mitt. Z. Immun.forsch.* **73**, 527 (1932).
- GOLANT-RATNER, RAÏSSA: Die Goldsolreaktion bei Dementia praecox. *Münch. med. Wschr.* **1924**, 1128.
- GRABOW: Über die praktische Verwertbarkeit der Sublimatfuchsinreaktion nach TAKATA-ARA. *Z. Neur.* **109**, 707 (1927).
- GRÜTZ: Untersuchungen über die Methodik und den klinischen Wert der Goldsolreaktion im syphilitischen Liquor cerebrospinalis. *Arch. f. Dermat.* **139**, 426 (1922).
- GUILLAIN, GUY-LAROCHE et LECHELLE: Réaction de précipitation du benjoin colloidal avec les liquides céphalo-rachidiens pathologiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **83**, 1077 (1920).
- — — Réaction du benjoin colloidal dans la syphilis du névraxe. *C. r. Soc. Biol. Paris* **83**, 1190 (1920).
- — — La technique de la réaction du benjoin colloidal. Paris: Masson et Cie. 1926.
- HAAG, E. u. J. LINKWEILER: Über den Wert der Flockungsreaktionen für die Luesdiagnose. *Z. Immun.forsch.* **70**, 337 (1931).
- HARRISON, L. W.: Syphilis-practical Diagnosis. A system of Bacteriology. *Brit. med. Res. Counc.* **8**, 239 (1931).
- HAUPTMANN: Die Vorteile der Verwendung größerer Liquormengen („Auswertungsmethode“) bei der Wa.R. für die neurologische Diagnostik. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **42**, 240 (1911).
- HECHT, H.: Eine serodiagnostische Schnellmethode (H. F. R. II) bei Syphilis. *Dtsch. med. Wschr.* **1923**, 715.
- Vergleichende Untersuchungen mit dem Spirochätenextrakt (KLOPSTOCK). *Z. Immun.forsch.* **54**, 365 (1928).
- HENNING, LYDIA: Gelingt es bei Meerschweinchen mit Gemischen aus alkoholischen Extrakten arteigener Organe und Schweineserum positive Seroreaktionen sowie anaphylaktische Lipoid-Antikörper zu erzeugen? *Z. Immun.forsch.* **55**, 19 (1928).
- HERONIMUS, E. u. W. AWRECH: Die Wa.R. bei Immunisierung mit eigenen Lipoiden. *Z. Immun.forsch.* **53**, 541 (1927).
- HIRSCHFELD, L. u. R. KLINGER: Über das Wesen der Inaktivierung und der Komplementbindung. *Z. Immun.forsch.* **21**, 40 (1914).
- HOELTZER, R. R. u. W. J. POPOFF: Versuche über Herstellung des syphilitischen Antigens aus Pallidakulturen. *Z. Immun.forsch.* **59**, 501 (1928).
- u. E. G. SSUSCHKOWA: Zur Frage über das Wesen der Wa.R. *Z. Immun.forsch.* **68**, 81 (1930).
- HOFFMANN, W.: Beiträge zur Reinzüchtung der Spirochaeta pallida. *Z. Hyg.* **68**, 27 (1911).
- HOHN, J.: Eine Methode zur Ausflockung der Wassermannextrakte durchluetische Sera. *Münch. med. Wschr.* **1922**, 1750.
- JACOBSTHAL, E.: Notiz zur Theorie und Praxis der Wa.R. *Münch. med. Wschr.* **1910**, 689.
- Versuche zu einer optischen Serodiagnose der Syphilis. *Z. Immun.forsch.* **8**, 107 (1911).
- u. V. KAFKA: Über Untersuchung des Liquor cerebrospinalis mit Mastixlösungen. *Ärztl. Ver. Hamburg, Sitzg 14. Dez. 1915. Ref. Berl. klin. Wschr.* **1916**, 98.

- KAFKA, V.: Die ungefärbte und gefärbte Normomastixreaktion der Rückenmarksflüssigkeit. Dtsch. med. Wschr. **1921**, 1422.
- Über den jetzigen Stand der Liquordiagnostik. Med. Welt **1932**, 1265.
- u. K. SAMSON: Die Eiweißrelation des Liquor cerebrospinalis. 2. Mitt. Modifikation der Methode, Diskussion, Ergebnisse. Z. Neur. **115**, 85 (1928).
- KAHN, R. L.: A simple quantitative precipitation reaction for Syphilis, preliminary communication. Arch. of Dermat. **5**, 570 (1922).
- Relation between serum and antigen in precipitation reaction for syphilis proposed by author. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **19**, 132 (1922).
- Über meine Flockungsreaktion bei Syphilis. Klin. Wschr. **1928**, 2014.
- KAUP, J.: Zur Frage der Zuverlässigkeit der Wa.R. Münch. med. Wschr. **1917**, 1099.
- KLAUSNER, E.: Vorläufige Mitteilung über eine Methode der Serumdiagnostik bei Lues. Wien. klin. Wschr. **1908**, 214.
- KLEINER, G.: Vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Liquorkolloidreaktionen. Klin. Wschr. **1932**, 811.
- KLINE, R. S.: Mechanism of the microscopic slide precipitation tests for Syphilis-Preliminary Report. J. Labor. a. clin. Med. **16**, 1202 (1931).
- KLOPSTOCK, A. u. A. HILPERT: Die Bedeutung der gleichzeitigen Ausführung mehrerer Methoden für den serologischen Luesnachweis. Klin. Wschr. **1926**, 265.
- KLOPSTOCK, F.: Die Entstehung der syphilitischen Blutveränderung und ihr Nachweis mittels alkoholischen Spirochätenextraktes. Dtsch. med. Wschr. **1926**, 226.
- Die Entstehung der syphilitischen Blutveränderung und die Eigenschaften eines Spirochätenimmuserums. Dtsch. med. Wschr. **1926**, 1460.
- Spirochätenextrakt und Spirochätenimmuserum. Dtsch. med. Wschr. **1927**, 1261.
- Über Entstehung und Nachweis der syphilitischen Blutveränderungen. Zbl. Bakter. I Orig. **119**, 78 (1930).
- KOLLE, W. u. A. v. WASSERMANN: Versuche zur Gewinnung und Wertbestimmung eines Meningokokkenserums. Dtsch. med. Wschr. **1906**, 609.
- KOLMER, J., LAUBAUGH, C. CASSELMAN and WILLIAMS: Practical studies on the so-called syphilis antigens with special reference to cholesterinized extracts. Arch. of internat. Med. **12**, 660 (1930). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **62**, 591 (1914).
- KRAH, E.: Vergleichende Untersuchungen zum serologischen Luesnachweis. Med. Klin. **1930**, 278.
- KROÓ, H. u. F. O. SCHULZE: Untersuchungen über die Immunitätsvorgänge bei Syphilis. 1. Mitt. Spirochätenspezifische Antikörper beim Menschen. Klin. Wschr. **1928**, 246.
- — u. U. v. JANCsó: Untersuchungen über die Immunitätsvorgänge bei Syphilis. 4. Mitt. Experimentell erzeugte Wa.R. Klin. Wschr. **1930**, 1108.
- LANDSTEINER, K.: Über heterogenetisches Antigen und Hapten. 4. Mitt. über Antigene. Biochem. Z. **119**, 294 (1921).
- u. SIMMS: Production of heterogenetic antibodies with mixtures of the binding part of the antigen and protein. J. of exper. Med. **38**, 127 (1923).
- u. VAN DER SCHEER: Experiments with trypanosomes in relation to the Wa.R. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 641 (1926).
- LANGE, C.: Über die Ausflockung von Goldsol durch Liquor cerebrospinalis. Berl. klin. Wschr. **1912**, 897.
- Die Ausflockung kolloidalen Goldes durch Cerebrospinalflüssigkeit beiluetischen Affektionen des Zentralnervensystems. Z. Chemother. **1**, 44 (1913).
- MANTEUFEL, P. u. W. MAERKER: Zur Frage der „gewerbsmäßigen“ Ausführung der Serodiagnose bei Lues. Zbl. Bakter. **114**, 264 (1929).
- MARQUARDT: Spirochätenextrakt als Antigen zur Wa.R. in Blut und Liquor. Dermat. Wschr. **1930**, 1591.
- MARTIN: Über den Nachweis des Treponema pallidum im Urin bei akuter degenerativer Lipoidnephrose im Frühstadium der Syphilis mit einem Beitrag zur Frage des „akuten nodösen Syphilids“ (Erythema nodosumlueticum). Dermat. Z. **46**, 176 (1926).
- MEINICKE, E.: Über eine neue Methode der serologischen Luesdiagnose. Vortrag Berl. med. Ges., 23. Mai **1917**; Berl. klin. Wschr. **1917**, 613.
- Über Theorie und Methodik der serologischen Luesdiagnostik. Berl. klin. Wschr. **1918**, 83.
- Zur Methodik der serologischen Luesdiagnostik. Münch. med. Wschr. **1918**, 1379.
- Die Lipoidbindungsreaktion. 3. Mitt. Z. Immunforsch. **29**, 396 (1920).

- MEINICKE, E.: Über Flockungs- und Trübungsreaktionen bei Syphilis. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 219.
- Eine neue Trübungsreaktion für Syphilis. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 384.
- Die MEINICKE-Mikroreaktion auf Syphilis. Med. Klin. **1925**, 132.
- Meine Klärungsreaktion auf Syphilis (M.K.R.). Münch. med. Wschr. **1929**, 1965.
- Über die Notwendigkeit der Ergänzung der Wa.R. durch Flockungs- und Klärungsreaktionen. Dermat. Wschr. **1930**, Nr 42.
- Meine Klärungsreaktion auf Syphilis mit aktiven Seren. Klin. Wschr. **1931**, 1297.
- Zur Serologie der Syphilis. Münch. med. Wschr. **1932**, 375.
- u. E. GRÜN: MEINICKES Trübungsreaktion auf Syphilis (M.T.R.) mit cholesterinfreien Balsamextrakten. Dtsch. med. Wschr. **1923**, 43.
- — Die Serodiagnose der Syphilis in der Hand des praktischen Arztes. MEINICKES Trübungsreaktion (M.T.R.). Dtsch. med. Wschr. **1923**, 605.
- METCHNIKOFF et ROUX: Études expérimentales sur la Syphilis. Ann. Inst. Pasteur. **17**, 809 (1903).
- — Études expérimentales sur la Syphilis; 2. mémoire. Ann. Inst. Pasteur **18**, 1 (1904).
- — Études expérimentales sur la Syphilis, 3. mémoire. Ann. Inst. Pasteur **18**, 657 (1904).
- — Études expérimentales sur la Syphilis, 4. mémoire. Ann. Inst. Pasteur **19**, 673 (1905).
- — Études expérimentales sur la Syphilis, 5. mémoire. Ann. Inst. Pasteur **20**, 785 (1906).
- MEYER, F.: Ein Beitrag zur Frage des Wesens der Wa.R. Z. Immun.forsch. **31**, 278 (1921).
- MEYER, K.: Zur Serodiagnostik der Syphilis mittels der SACHS-GEORGISCHEN Flockungsmethode. Med. Klin. **1919**, 262.
- Über Antikörperbildung gegen Bandwurmlipoide. Z. Immun.forsch. **20**, 367 (1914).
- MICHAELIS, L.: Präcipitinreaktion bei Syphilis. Berl. klin. Wschr. **1907**, 1477.
- MONSERRAT, C.: The KAHN test in clinical syphilis. Philippine J. Sci. **46**, 225—239 (1931).
- MÜHLENS, P.: Über Züchtungsversuche der Spirochaeta pallida und Spirochaeta refringens sowie Tierversuche mit den kultivierten Spirochäten. Klin. Jb. **23**, 339 (1910).
- MÜLLER, R.: Ballungsreaktion mit luetischen Seris. 14. Kongr. Dtsch. dermat. Ges. Dresden 1925. Ref. Zbl. Hautkrkh. **18**, 492 (1925).
- Die Ballungsreaktion nach MÜLLER (M.B.R.) im Liquor cerebrospinalis. Vortrag. Ref. Zbl. Hautkrkh. **21**, 694 (1926).
- Vereinfachte Methodik der Ballungsreaktion (M.B.R. II). Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1624.
- Über die vereinfachte Ballungsreaktion (M.B.R. II) und ihre Beschleunigung durch die Zentrifugiermethodik. Med. Klin. **1930**, 1193.
- Die Verwendung der vereinfachten Ballungsreaktion (M.B.R. II) für die Liquoruntersuchung. Klin. Wschr. **1930**, 1405.
- Die Ballungsreaktion bei Lues (M.B.R. II) und ihre Verwendbarkeit bei nichtluetischen Infektionen (Immunballungsreaktion [Im.B.R.]). Klin. Wschr. **1932**, 1916.
- NEISSER, ALBERT u. Mitarbeiter: Bericht über die während der Jahre 1905—1909 in Batavia und Breslau ausgeführten Arbeiten zur Erforschung der Syphilis. Arb. ksl. Gesdh.amt **37**, 1—624 (1911).
- NICOLE: Die TAKATA-ARA-Reaktion im Liquor cerebrospinalis. Z. klin. Med. **106**, 192 (1927).
- OTTO, R.: Zur Methodik des serologischen Luesnachweises. Klin. Wschr. **1925**, 1312.
- u. W. F. WINKLER: Zur Kenntnis des sog. „WASSERMANNschen Aggregates“. Med. Klin. **1922**, 799.
- PICK, E.: Zur Bewertung der Goldsolreaktion im syphilitischen Liquor cerebrospinalis. Arch. f. Dermat. **144**, 104 (1923).
- PLAUT, F.: Über die Anwendung der Kältebindung bei der Wa.R. des Liquor cerebrospinalis. Z. Neur. **138**, 169 (1932).
- POEPLAU, P.: Untersuchungen über die Erzielung und Verwertung von Ballungsbildern bei serologischen Reaktionen. Z. Immun.forsch. **66**, 240 (1930).
- PRESSER, K. u. A. WEINTRAUB: Zur Theorie der Goldsol- und Mastixreaktion. Z. Immun.forsch. **36**, 34 (1923).
- PROCHÁZKA-PROCHÁZKOVÁ: Die KAHNSche Reaktion als Kontrolle der Behandlung und Ausheilung der Syphilis. Čas. lék. česk. **1931**, 1433. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **106**, 270 (1932).
- PRÜNELL: La sero-hémofloculation dans le diagnostic de la Syphilis. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1186 (1926).
- REITER, H.: Spirochätenkulturen und ihre Anwendung. Dermat. Wschr. **1929**, 1401.

- RIECHERT, T. u. N. TH. SWERBEJEV: Über den Wert der Siliquidreaktion im Vergleich mit einigen anderen Liquorreaktionen. *Arch. f. Psychiatr.* **92**, 155 (1930).
- RITTAU, M.: Der Wert der KAHNSchen Flockungsreaktion im Vergleich mit den Reaktionen nach WASSERMANN und MEINICKE, insbesondere bei graviden und puerperalen Frauen. *Mshr. Geburtsh.* **88**, 496 (1931).
- RIZZO: Alcune considerazioni sulla reazione di WASSERMANN nel liquido cefalo-rachidiano con particolare riguardo alle così dette. R.W. aspecifiche. [Vgl. *Arch. Biol. norm. e path.* **44**, H. 1/3 (1920)]. *Cervello* **3**, 257 (1924).
- SACHS, H.: Über Bedeutung und Bewertung der serologischen Syphilisreaktionen. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 16.
- u. W. GEORGI: Zur Serodiagnostik der Syphilis mittels Ausflockung durch cholesterinierte Extrakte. *Med. Klin.* **1918**, 805.
- — Beiträge zur Serodiagnostik der Syphilis mittels Ausflockung durch cholesterinierte Extrakte. *Arb. Inst. exper. Ther. Frankf.* **1920**, H. 10, 5.
- u. R. KLINGENSTEIN: Über die Thermolabilität der Antikörperfunktionen bei der Komplexbindung und Ausflockung. *Arch. f. Hyg.* **103**, 221 (1930).
- u. A. KLOPSTOCK: Lipoidantikörperbildung und syphilitische Blutveränderung. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, 650.
- — Nochmals zur Frage der Entstehung und des Wesens der syphilitischen Blutveränderung. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, 394.
- — u. A. J. WEIL: Die Entstehung der syphilitischen Blutveränderung. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, 589.
- u. P. RONDONI: Beiträge zur Theorie und Praxis der WASSERMANNschen Syphilisreaktion. I. Mitt. Über den Einfluß der Extraktverdünnung auf die Reaktion. *Berl. klin. Wschr.* **1908**, 1968.
- u. H. SAHLMANN: Über das biologische Verhalten der beim serologischen Luesnachweis entstehenden Flocken. *Dtsch. med. Wschr.* **1921**, 1083.
- u. E. WITEBSKY: Zur Serodiagnostik der Syphilis mittels Ausflockung cholesterinierter Extrakte (Citocholreaktion und Lentocholreaktion). *Klin. Wschr.* **1928**, 1233.
- — Die Eignung der Citocholextrakte zu den verschiedenen Formen des serologischen Luesnachweises. *Klin. Wschr.* **1929**, 210.
- — Zur Frage der Verwendbarkeit von Citocholextrakten zur Liquoruntersuchung. *Klin. Wschr.* **1929**, 1958.
- — Zur Frage der Liquoruntersuchung mittels Flockung und Wa.R. (Citocholreaktion und Kälte-Wassermann). *Klin. Wschr.* **1930**, 499—500.
- — Über das Verhalten des Liquor cerebrospinalis bei den Flockungsreaktionen auf Syphilis. *Z. Neur.* **128**, 488 (1930).
- — Zur Anwendung von Citocholextrakten für die Serodiagnostik der Syphilis mittels Ausflockung. *Klin. Wschr.* **1931**, 1993.
- SALAMON, E.: La Réaction de KAHN dans le Séro-Diagnostic de la Syphilis. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 286 (1929).
- SCHAUDINN, F. u. E. HOFFMANN: Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochäten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. *Arb. ksl. Gesdh.-amt* **22**, 527 (1905).
- SHELLER, H.: Die Bedeutung der Flockungsreaktionen für die Diagnose der Neurolues. *Klin. Wschr.* **1933**. Im Druck.
- SCHMIDT-SCHLEICHER, H.: Neuere Anschauungen über das Wesen der Wa.R. Sitzgsber. Ges. Beförd. ges. Naturwiss. Marburg **66**, H. 1 (1931).
- SCHMIDT, P.: Studien über das Wesen der Wa.R. *Z. f. Hyg.* **69**, 513 (1911).
- SCHMITT, W.: Einige Beobachtungen über die EMANUEL-ROSENFELDSche Lumbotestreaktion. *Z. Neur.* **121**, 92 (1929).
- SCIARRA, O.: Serodiagnose der aktiven Syphilis mittels des Autoantigens des Serums (S.R.). *Klin. Wschr.* **1930**, 834.
- Serodiagnosis of active syphilis by means of Serum auto-antigen (S.R.). (Vgl. *Rév. franç. Dermat.* **1931**, No 1.) *J. trop. Med.*, 15. Febr. **1932**.
- Über die Empfindlichkeit und Spezifität der einzelnen serologischen Untersuchungsmethoden, bestimmt an Fällen behandelter und stark verdächtigter Syphilis. *Zbl. Bakter. I Orig.* **125**, 350 (1932).

- SCIARRA, O.: Serodiagnostic de la syphilis en activité au moyen de l'autoantigène du sérum (R.S.). *Ann. Mal. vénér.* **1932**, No 8.
- SILBER, L. u. W. FRIESE: Zur Theorie der Wa.R. *Z. Immunforsch.* **42**, 425 (1925).
- SORMANI: Quantitative Bestimmung der luetischen Serumveränderungen mittels der Reaktionen von WASSERMANN, NEISSER und BRUCK. *Arch. f. Dermat.* **48**, 73 (1909).
- SSERAFIMO: BLUMENTHAL's Reaktion mit Cerebrospinalflüssigkeit bei Syphilis des Zentralnervensystems. *Z. Neur.* **111**, 270 (1927).
- STERN, MARG. u. TONI FRANK: Über die Citocholreaktion im Vergleich mit der Wa.R., MEINICKE-Trübungsreaktion, SACHS-GEORGI-Reaktion, MÜLLER-Ballungsreaktion und MEINICKE-Klärungsreaktion. *Z. Immunforsch.* **65**, 276 (1930).
- TAKATA u. ARA: Über eine neue kolloidchemische Liquorreaktion und ihre praktischen Ergebnisse. *Abstr. Sci. Pap. Tokio* **1926**, 535.
- TANIGUCHI: Studies on heterophile antigen and antibody. *J. of Path.* **24**, 122 (1921).
- The theory of the Wa.R. with special reference to the analogous specific reaction between heterophil (FORSSMAN) antibodies and tissue lipoids. *Jap. med. World* **1924**, 172. *Ref. Zbl. Hautkrkh.* **16**, 283 (1925).
- THURZÓ, v. u. SZÉKY: Die gefärbte Normomastixreaktion im Liquor cerebrospinalis. *Z. Neur.* **88**, 134 (1924).
- TÖPFER, D.: Kurze Mitteilungen über unsere praktischen Ergebnisse mit der KAHNSchen Reaktion. *Zbl. Bakter. I Orig.* **112**, 231 (1929).
- VERNES: Les étapes de la syphilimétrie (de 1909 à 1922). *Trav. Inst. prophyl. Paris* **1**, 55 (1922).
- WASSERMANN, A. v.: Neue experimentelle Forschungen über Syphilis. *Berl. klin. Wschr.* **1921**, 193.
- Über die Antikörpernatur der WASSERMANN-Substanz. *Berl. klin. Wschr.* **1921**, 331.
- Disk.bem. *Berl. mikrobiol. Ges., Sitzg 5. Nov. 1923*; *Zbl. Bakter. I Ref.* **76**, 94 (1924).
- u. C. BRUCK: Ist die Komplementbindung beim Entstehen spezifischer Niederschläge eine mit der Präzipitierung zusammenhängende Erscheinung oder Amboceptorenwirkung? *Med. Klin.* **1905**, 1409.
- — Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbacillenpräparaten auf den tuberkulös erkrankten Organismus. *Dtsch. med. Wschr.* **1906**, 449.
- u. J. CITRON: Über den Unterschied zwischen natürlichen und künstlichen Aggressinen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **43**, 373 (1907).
- NEISSER u. BRUCK: Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Dtsch. med. Wschr.* **19**, 745 (1906).
- — — u. SCHUCHT: Weitere Mitteilungen über den Nachweis spezifisch-luetischer Substanzen durch Komplementverankerung. *Z. Hyg.* **55**, 451 (1906).
- u. PLAUT: Über das Vorhandensein syphilitischer Antistoffe in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Paralytikern. *Dtsch. med. Wschr.* **1906**, 1769.
- WEIL, E. u. H. BRAUN: Über Antikörperbefunde bei Lues, Tabes und Paralyse. *Berl. klin. Wschr.* **1907**, 1570.
- WEISSENBACH, R. J. et J. MARTINEAU: La valeur de la séroration de SCIARRA dans le diagnostic, le pronostic et la direction du traitement de la syphilis. *Presse méd.* **1932**, 553.
- ZÜHDI, M.: Über einige neuere Liquorreaktionen. *Z. Hyg.* **111**, 491 (1930).
- Über die Hitzeempfindlichkeit von Komplementbindungs- und Flockungsreaktion bei syphilitischen Seren. *Z. Immunforsch.* **68**, 450 (1930).
- Über die Hitzeempfindlichkeit von Komplementbindungs- und Flockungsreaktion bei syphilitischen Liquoren. *Z. Immunforsch.* **68**, 459 (1930).

Namenverzeichnis.

Die fettgedruckten Zahlen weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

- Abadjieff 695, 705, **708**.
 Abbott 259, 296, **322**.
 Abderhalden 406.
 Abelein 425, **501**.
 Abell 341, 344, 347, 400, **440**,
 507.
 Abella 514.
 Abraham-Frank **153**.
 Acél, D. 179, **215**.
 Adler 105, 579, 580, 604, **610**.
 Affonso, C. 173, 175, **215**.
 Afremow, M. L. 536, **556**, **558**.
 Agazotti 189, 204, **218**.
 Ågren, E. 425, **431**.
 Ahlborn 340.
 Ahuja 510.
 Aitken 355.
 Akatsu 240, 287, **322**.
 Aksjanzew 83.
 Albiston 494, **501**.
 Alcock 610.
 Aldana **610**.
 Alessandrini 454, 455, 456,
 459, 477, **501**, **505**.
 — A. 351, **430**, **436**.
 Alessandro, d' **501**.
 Altmann 259, 288, **322**.
 Altstaedt **153**.
 Aly 604, **618**.
 Amato, d' 478.
 Amoss 454, 479, 495.
 — H. H. 633, **640**.
 — H. L. 338, 340, 365, **430**,
 442.
 Amsler, R. **153**.
 Amster 238, 299, 326.
 Amzel, R. 629, **639**.
 Ananiadés 358, **430**.
 Aneschi, L. **430**.
 Andersen 454, **501**.
 — C. W. 373, **430**.
 Andford 82.
 Andogski 526.
 Andrei 477, **501**, 539, **556**.
 Andresen, P. H. **215**.
 Andrewes, C. H. 631, 632, 634,
 639, **640**.
 Andrews 672.
 Andvord, Kr. F. **153**.
 Angerer, K. v. **153**, 201, **215**.
 Angheloff 412, **430**.
 Anigstein, L. 629, **639**.
- Anschutz 475.
 Antoni, de **501**.
 — V. de 336, **430**.
 Ara 705, **714**.
 Arce 560, 561, 568, 569, 572,
 573, **610**, **617**.
 Ardin-Delteil **501**.
 Aretaios 4.
 Aristow 696.
 Aritzia, A. **154**.
 Arloing 665.
 Arnold **160**.
 Aronson 298.
 Arr 372.
 Aschenheim 64, 102, **154**.
 Aschoff 586.
 Ascione 478, **501**.
 Ascoli 189, 207, **215**, **501**.
 — A. 329, 334, 427, **430**.
 Ash 258, 302, **322**.
 Asher, L. 56, 57, **154**.
 Assmann 101, 152.
 Assmus 479, **501**.
 Aszodi **610**.
 Atwood 372, 394, 474, 475,
 490, 495, **501**.
 Aublant 373, 456, **501**, **502**.
 Augstein, E. 122, 123, 135,
 154.
 Augustine, A. E. **154**.
 Auler 582, **611**.
 Awrech, W. 690, **710**.
 Axenfeld 526.
 Azzi, A. **556**.
- Bach 497, **502**.
 — F. W. 362, 364, 372, **430**.
 Bachmann, E. **154**.
 — W. 705, **708**.
 Bachrach 305, **325**.
 Bär 96.
 Baer, G. 154.
 Baerthlein 258, 259, 265, 289,
 323.
 Bail 534.
 — O. 175, 195, 201, **215**, 419,
 430.
 Baker 377, 459, 463, 479, **502**,
 503.
 — D. W. **445**.
 — H. R. **445**.
- Baker, J. C. **449**.
 Baldwin, E. R. 78, **154**.
 Balfour 603, **610**.
 Ballin, G. 93, **154**.
 Bamforth 454, **502**.
 Bandel, Rud. **154**.
 Bang 151, 355, 377, 389, 390,
 414, 425, 453, 454, 456,
 463, 478, 483, 491, 492,
 502.
 — B. 329, 330, 332, 333, 334,
 342, 351, 352, 408, 416,
 425.
 — Bernhard 414, **430**.
 — O. 353, 368, 373, 378, 379,
 390, 391, 423, 424, **430**.
 Banister, H. **154**.
 Banu, G. **154**.
 Banzhaf, Edwin J. **558**.
 Barber, H. W. **556**.
 Barbery 526.
 Barbour **504**.
 — J. W. 378, **434**.
 Barbyry 456, **502**.
 Barchette 26.
 Barendregt 365, 410.
 Barg 669.
 Barger, E. H. **431**.
 Barker, J. R. 425, **431**.
 Barnes **502**.
 — M. F. 397, 412, 417, 425,
 428, 429, **431**.
 Barrera, J. M. de la 188, **226**.
 Barrier 378, **431**, **502**.
 Barson, V. S. 396, 429, **452**.
 Barter 369.
 Barton 561, **610**.
 Basenau 674.
 Bassai 454.
 Basset-Smith 419, **431**, **505**.
 Bassewitz, v. 560, **610**.
 Bastai **502**.
 Basyr, F. **154**.
 Batchelder, A. P. 629, **639**.
 Bateman 271, 279, **325**.
 Battistini 562, 565, 566, 575,
 578, **610**, **611**, **616**.
 Bauer **502**.
 — J. **431**.
 Baufle 495, **509**.
 Baumann 528.
 Baumgärtel, Tr. 686, 689, **707**.

- Baumgarten, A. 172, 174, 175, 178, 182, 204, 205, **215, 216**.
 Baxter 491, **502**.
 — J. S. **431**.
 Bayon 575, 578, **611, 615**.
 Bazzicalupo **502**.
 Beach 330, 353, 370, 402.
 — B. A. **431**.
 — B. S. **438**.
 Bechhold, H. 172, 173, 178, 193, 208, **216, 625, 638**.
 Beck 519, 531.
 Bedson, S. P. 626, 627, **638**.
 Beeh, Paul 144, **154**.
 Beer, G. **154**.
 Béguet **502**.
 Behren, v. 185.
 Behring, v. 76, 78.
 — E. v. 173, 175, 201, **216**.
 Beijerinck 519, 524, 661, 662, 663.
 Beker 373.
 Belfanti 329, 399, **431**.
 Beller 151, 415, 425, **452**.
 Benario 302, **322**.
 Bendixen 353, 355, 368, 389, **430**.
 Benedek 550, **556**.
 Bengoa, J. G. **431**.
 Benjamin, B. **640**.
 Bennets, H. W. **431**.
 Bennett 396.
 Benninghof, Fr. **154**.
 Benoit-Bazille 604, **611**.
 Berenz, H. 385, 399, 404, 405, 427, 428, **431**.
 Bergel 581, 589, **611, 692, 708**.
 Berger 331.
 — E. 76, 79, **154**.
 — W. **217, 226**.
 Bergey 336, 642, 648, 657, 660, 662, 667, 670, 671, 672, 673, 674, **685**.
 Bergeys 523.
 Berghaus 82, 139, 141.
 — G. 127.
 — W. 128, 129, 130, 131, 140, **154**.
 Bergman, A. M. 425, **431**.
 — P. **154**.
 Bergmann 103.
 — E. 131.
 Bergonzoni 648.
 Berker 400.
 Berliner, M. 635, **640**.
 Bernard, L. **154**.
 Bernhard, H. 189, 194, **216**.
 Bernsau 474, 495, **502**.
 Bersin, Th. 200.
 Berteling 458, **502**.
 Bertolani, P. 425, **430**.
 Beschorner 138, **154**.
 Beusch, H. 106, 149, **154**.
 Bevan 385, 417, 423, **431, 454, 502, 505**.
 Bevan, Ll. E. W. **431**.
 Beyer, J. L. 184, **217**.
 Bezançon, F. **154**.
 Bianchini **502**.
 Biasiotti, A. 189, **216**.
 Biberfeld, H. 704, **708**.
 Bieling 78, 79, 84, **154, 305, 322**.
 — K. 350, **431**.
 Bienstock 665.
 Biering 369.
 Biermann 116.
 Biernatzki 198, **216**.
 Bierring **502**.
 — W. L. 373, **431**.
 Biffi 561, **611**.
 Bigger, Joseph 533, **556**.
 Billet 602.
 Billings 668.
 Biraud, J. **154**.
 Birch **502**.
 — R. R. 399, 402, 404, 412, 414, **431, 432**.
 Birkenfeld 180.
 Birstein 200, **216**.
 Bischofsberger, W. 331, **432**.
 Bishop, Lucille M. 338, 357, 379, **436**.
 Bitter, L. 210, **216, 219, 220, 225**.
 Black 372, 454.
 Blanck, E. 350, 351, **432**.
 Blasi, de 697, 700.
 Bleecker **512**.
 Bloch, E. 704, **708**.
 Blüh, O. 198, **215**.
 Blümel 33, 100, 140, 143.
 — G. H. 138.
 — K. H. **155**.
 Blumenberg **167**.
 — W. 155.
 Blumenthal 583, **611, 705, 706**.
 — F. 690, **708**.
 — G. 686, 688, 691, 695, 696, 697, 700, 702, 703, 704, **707, 708, 709**.
 Blumer **502**.
 Boak 459, 494, **502, 503**.
 — R. 338, 340, 358, 364, 365, 373, 375, 378, **432, 433**.
 Boas, H. 688, 697, 700, 706, **707, 709**.
 Bock **502**.
 — S. 370, **432**.
 Bockenheimer 528.
 Böbner 36.
 Bödecker 107.
 Böhmer, K. 453.
 Boerner, F. 357, 402, **432**.
 Börner-Patzelt 586.
 Boevers, M. L. 360, **435**.
 Boëz, L. **639**.
 Bogenschneider, J. 377, 414, **432**.
 Bohl, B. 331, 358, **450**.
 Bohn 148.
 Bohn, H. 182, 189, **216**.
 Bohtz, H. 201, 209, **216**.
 Bokorny, Th. 204, **216**.
 Boland, W. 533, **556**.
 Bollinger 637.
 Bolton, M. 175, **216**.
 Bonacorsi-Bottiglieri, L. **155**.
 Boncinelli, U. 336, 350, **432**.
 Bondo **502**.
 Bongardt 399, 402, **432**.
 Bonnin 575, **611**.
 Booth, T. O. 415, **432**.
 Borchardt 573, 575, 576, 577, 578, 579, 581, 582, 583, 587, 589, 590, 605, **615**.
 Bordet 687.
 — J. 626, **638**.
 Bornam 369.
 Bornand 454, **502**.
 — M. **432**.
 Borowskaja, D. P. 696, **709**.
 Borrel 638.
 Borschtschewsky, M. L. **155**.
 Borshevskij, M. **155**.
 Borts **507**.
 — J. H. 330, 331, 363, 364, 372, **438, 441**.
 Boshamer 523.
 Bossa 478, **502**.
 Botteri, G. **155**.
 Boughton, J. B. **437**.
 Boughton 358.
 Bourriau **155**.
 Bleeck 6, **155**.
 Bowen, E. G. **155**.
 Boyd 338, 353, 357, 379, 412, 414, 425, **436**.
 — W. L. **432, 436**.
 — W. S. **436**.
 Bradfield 180, **216**.
 Bräuer 328, 355, 428, **432**.
 Braeuning, H. 33, 34, 36, 37, 61, 64, 66, 67, 68, 69, 74, 75, 81, 96, 97, 98, 100, 101, 102, 104, 105, 106, 109, 112, 113, 114, 116, 122, 132, 137, 138, 140, **155**.
 Brauer 453.
 Braun 285, 303, **322**.
 — H. 548, 549, 689, **714**.
 Brauneck 329, 360, 385, 414, 416, 418, 421, 426, **432**.
 Bredig, G. 200, 205, **216**.
 Breed, R. S. 642, 643, 660, 676, **685**.
 Brehmer 91.
 Breil 271, **322, 689, 709**.
 Brenn 330, 359, **452**.
 Brennan, T. J. **155**.
 Bresslau 253, **322**.
 Briaud, Y. **155**.
 Bricq 697, 700.
 Brieger, E. **155**.
 Brimont 249, 252, 268, 271, 278, **324**.
 Brion 669, 670, 674.

- Bröcker, A. v. **155**.
 Brödner, A. 329, 339, 408, 418, **432**.
 Bröss, A. **432**.
 Bromberg, H. 336, 341, 350, **445**.
 Bronkhorst, W. **156**.
 Brooks, F. T. **685**.
 Broschniowski, P. 210, **216**.
 Brotzu 350, **502**.
 Brown 349, **432**.
 Browning 228, 231, 237, 246, 254, 266, 267, 268, 270, 284, 309, 310, 311, 315, 321, **322**.
 Bruce 329, 364, **451**, 498, **515**, 670.
 Bruck 549.
 — C. 687, 690, 692, 694, **707**, **708**, **709**, **714**.
 Brueckner, A. L. 426, **431**.
 Brüll, Z. 329, 399, 408, **432**.
 Brünicke 8.
 Brüning 26.
 Brues 561, **618**.
 Brumpt 602, 603, 605, 607, **611**, 665.
 Brunn, v. **156**.
 Bruns **502**.
 Brussin 311, **322**.
 Bruynoghe 575, 590, 596, 598, 599, 607, **611**.
 Buchanan 6, 7, 8.
 — R. E. 642, 644, 655, 658, 660, 661, 662, 665, 666, 667, 671, 673, 675, 678, **685**.
 Buchheister, A. 356, **432**.
 Buchmann, W. 212, **216**.
 Buchstab, L. 175, **217**.
 Buck, J. M. 330, 338, 353, 358, 367, 368, 379, 382, 388, 389, 390, 412, 417, 424, 425, **433**, **434**.
 Buddingh, C. J. 637, **640**.
 Büchli, K. 425, **432**.
 Büchlmann **503**.
 Bürger 459, **503**.
 Bürgi 175, 189, **217**.
 Büsing 36, 107, 137, 138, **156**.
 Bullot, G. 190, **217**.
 Burbury, Y. M. **638**.
 Burckhardt 119.
 Burginsky 529.
 Burke 297, **322**.
 Burnet 457, 477, 479, 482, **503**, 529, 535, 543, 548, 551, **556**.
 — Et. 336, 350, 352, 360, 361, 362, **433**, **445**.
 Burnett, E. L. **437**.
 Buschke, A. 175, 188, **217**.
 Buss 134, **156**.
 Buthamann **156**.
 Buxton, J. B. 329, 423, 425, **433**.
 Cabu **618**.
 Cadéot 370, **433**, 454, **503**.
 Cagetti, D. **156**.
 Caldwell 477, **512**.
 — D. W. 379, **441**.
 Cali, G. **156**.
 Caliri **503**.
 Calissano, G. 521, **556**.
 Calisti **503**.
 Callan **509**.
 Calmette 482.
 — A. 38, 78, 82, 139, 140, 145, **156**, **163**.
 Cameron, H. St. 339, **433**.
 Campani, A. **156**.
 Campbell 355.
 Campenhout, Em. van **156**.
 Cann, L. W. 695, **709**.
 Cannon 575, 578, 587, 589, **611**, **618**.
 Cantani 482, **503**.
 Cappacini 372, **433**.
 Cardot 305, **325**.
 Carini 602, 603, 604, **611**.
 Carnot 378, **431**, **502**.
 Caronia 480, **503**.
 Carp, Louis 535, **558**.
 Carpenter 454, 455, 459, 476, 477, 478, 479, 481, 494, **503**, **504**, **510**.
 — C. F. **433**.
 — C. M. 338, 340, 352, 353, 358, 364, 365, 372, 373, 374, 375, 377, 378, 379, 389, 399, 414, **432**, **433**.
 Carpi, U. 79, **156**.
 Carrel, A. 622, 623, 626, 634, 636, **638**, **640**.
 Carrion 562, **611**.
 Carstens **504**.
 Cary, G. M. 539.
 Cassan 457, **504**.
 Casselmann, C. **711**.
 Castellani 662, 663, 664, 667, 673, 674, **685**.
 Castens, E. 695, **709**.
 Citron, J. 687, 690, **709**, **714**.
 Cave **433**.
 Cayrel **504**.
 Cenié, C. 399, **433**.
 Ceresoli **504**.
 Cernovodeanu, P. 189, 206, **217**.
 Ceruti 477, **504**, 547, **556**.
 Cesari 537.
 Césari, E. 331, 369, 370, **433**, **444**, 454.
 Chadwick, H. D. **156**.
 Chalmers 662, 663, 664, 667, 673, 674, **685**.
 Chapman 459, **503**, **504**.
 — L. M. 365, 410, **447**.
 Charles, J. A. 372, **433**.
 Chaussinand, R. **156**.
 Chester 665.
 Chick 203, **217**.
 Chip, T. F. **685**.
 Christ 525, **556**.
 Christian 210, **217**.
 Church, H. R. 412, 428, **431**.
 Cingolani 210.
 Citron 251, 252, **322**.
 Clarc **506**.
 Clark, C. F. **433**.
 — H. W. 175, **217**.
 — T. 369, 379, 397, 398, 404, 412, **433**.
 Clerc 454.
 Clowes, G. H. A. 629, **639**.
 Cobet, R. 197, **217**.
 Cochez **504**.
 Coenen 536, 549.
 Coerper 36, 61.
 Coghill 604, 611.
 Cohen **322**.
 Cohn 303, **323**, 647, 648, 650, 652, 659, 662, 663, 664, 667, 670, 673, 675.
 — Ernst 189, **217**.
 Cohrs **445**.
 Cole 606.
 — R. 634, **640**.
 Coleman **434**, 459, **506**.
 — B. **156**.
 — M. B. 372, 374, **437**.
 Coles 603, **611**.
 Collart **618**.
 Colledge 367.
 Collier 230, 236, 237, 269, 277, 285, **323**.
 Colman 335.
 Colomban, P. **156**.
 Combessédès **504**.
 Cominotti, J. 334, 414, 416, **434**.
 Conklin, R. B. **434**.
 Connal **611**.
 Connaway, J. W. 330, 370, 412, 414, **434**.
 Connol 604.
 Conradi 335.
 Conseil, E. 352, 362, **433**, **445**.
 Cooledge 454, **504**.
 — S. H. 329, 377, 385, 388, 426, **434**.
 Coolidge, L. H. **434**, **437**.
 Cooper **322**.
 Corbet, L. **156**.
 Cotton, W. E. 329, 330, 331, 338, 339, 353, 358, 367, 368, 370, 373, 377, 378, 382, 389, 390, 410, 412, 416, 417, 424, 425, 428, **434**, **444**, **448**.
 Courtehoux, P. A. M. J. 428, **434**.
 Courtois-Suffit **504**.
 Cox, G. L. 142, **156**.
 Crämer **156**.
 Craig 458.
 Craigue, J. 625, **638**.

- Cramer, C. 175, 188, **217**, **221**.
 Credé, B. 175, 184, 208, 209, **217**.
 Creech, G. T. 353, 379, 388, 414, 417, **433**.
 Crodel, B. 625, **638**.
 Cruickshank, R. 378, **434**, **504**.
 Cruveilhier 491, 496, **504**.
 Cruz, O. 578, **612**.
 Cruzel 328, **434**.
 Cucco 521, 547, **556**.
 Cuiza, Tito **556**.
 Cummins, S. L. **156**.
 Cunha, da 564, 567, 570, 573, 601, 604, **611**, **612**.
 Curschmann 450, 462, 476, **484**, **504**.
 — H. 369, 372, **434**.
 — W. 119, **157**.
 Cushing 209.
 Custer **504**.
- Dack**, G. M. 539, **556**.
 Dacre 335, **434**.
 Da Cunha 564, 567, 570, 573, 601, 604, **611**, **612**.
 Dahmen, H. 626, 627, **639**.
 Dale 237, 286, **325**.
 Dalkiewicz, H. 399, 423, **434**.
 Dalrymple-Champeys, W. 372, **434**.
 Damm 423, 428, **434**.
 Dammann 428.
 Danatien **616**.
 Danoff 575, **612**.
 Danysz 294, 303, **323**.
 Daranyi, v. 517, 518, 520, 521, 522, 523, 526, 539.
 Dargein 456, 457, **504**.
 Darsin, E. 362, **434**, 491, **504**.
 Darzine **504**.
 Das Gupta 586, **614**.
 Davanzo, Ivo 547, **557**.
 Davenport 247, **323**.
 Davesnes **504**.
 Dawydowski 357, 358, **444**.
 Debains 697, 700.
 Debono **515**.
 Dechigi-Declich **504**.
 Declich 417, **434**.
 Degkwitz, R. 181, 196, 211, **217**, 635, 636, **640**.
 Dehme 423.
 Dehner, O. 407, **434**.
 Deicher 582, **612**.
 Deist **157**.
 Delden, van 661.
 Delez, A. L. 353, 357, **432**, **436**.
 Delitte 456.
 Demeter, K. J. 198, 212, **217**.
 Dengler 202.
 Denker, H. 91, **157**.
 Dennis 210, **217**.
 Derscheid, G. Edg. **157**.
 Detre 687, **709**.
- Detre, L. 399, **434**.
 Dettweiler 91.
 Deubel 479, **504**.
 Deussen, E. 201, **217**.
 Deuster 94, 121, 162.
 Deutsch-Lederer 140.
 Dickey, L. B. **157**.
 Diehl, K. 71, 72, 73, 119, **157**.
 Dienert, F. 212, **217**.
 Dietel 459, 460.
 — Fr. 368, 370, **434**.
 Dinger 575, 592, 596, 597, 598, 599, **612**.
 Distaso 663.
 Dobell 288, **323**.
 Dobszay, L. **157**.
 Dochez, A. R. 628, 629, **639**.
 Dörle 266, 292, 297, 302, **326**.
 Doerr, R. 173, 175, 178, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 190, 194, 201, 203, 206, **217**, **226**.
 Dold, H. 516, 517, 526, 528, 529, 693, **709**.
 Dolman, C. F. 531, 536, 358, **557**.
 Domagk 575, **612**.
 Domingo, P. 350, 351, **434**, **504**.
 Donham, C. R. 400, 401, **434**.
 Doria, R. 351, **434**.
 Dormal, J. **557**.
 Dorn, E. **157**.
 Dornedden, H. **157**.
 Dortzenbach, J. 188, **226**.
 Doull, J. A. 628, **639**.
 Dow, D. J. **157**.
 Doyer, T. 71, **157**.
 Doyle, L. P. 330, **434**.
 Dragstedt 575, 578, **611**.
 Darschel, O. 204, **217**.
 Drescher 340, 369, 374, 376, 383, 390, 391, 392, 426, **435**, 495.
 Dresel 72.
 Dreyer, G. 694, **709**.
 Drigalski 335.
 Droeze 8.
 Drolet, G. J. **157**.
 Droßbach **217**.
 Drzewina 189, **217**.
 Dschunkowsky 604, **612**.
 Dubois 274, **323**, 456, **501**, **502**, **505**.
 — M. 360, **435**.
 — R. 204, **217**.
 Dubreuil **509**.
 Dudgeon, Leonard **557**.
 Dudtschenko 603, **612**.
 Duflocq 523.
 Duggar, B. M. **865**.
 Duke 250, 272, **323**.
 Duncan 454, **505**.
 — J. T. 341, 349, 350, 352, 353, 370, **432**, **435**.
 Durant, A. J. 330, 370, **434**.
- Du Toit **614**.
 Dvorák, J. 695, **709**.
 Dyer 236, 240, 243, 276, 308, **326**.
- Eagles, G. Hardy 620, 622, 625, **638**.
 Eber, A. 332, 373, 385, 416, 425, 427, **435**.
 Eberson, F. 633, **640**.
 Eberth 670.
 Ebskov 484.
 Eckert 56.
 Eddie, B. 343, 352, **444**, **510**.
 Ederle 582, **612**.
 Edwards 582, **618**.
 Effront 253, **323**.
 Egg, G. 180, 182, 183, 190, 191, **217**.
 Eggeling, P. 416, 423, **435**.
 Egmond, A. A. J. v. **217**.
 Ehrenberg 648, 658, 661, 662, 664, 667.
 Ehrlich 674, **685**.
 — K. 342, 385, 399, 402, 406, 414, 416, 424, 425, **435**, **447**.
 — Paul 228, 229, 230, 231, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 253, 266, 270, 274, 275, 277, 279, 285, 312, 315, 316, 321, **323**, 589, 599.
 Eichbaum, Franz 170, 175, 181, 201, **217**, **218**.
 Eichholz 590, **612**.
 Eicke 702, **709**.
 Eickmann 385, 392, **435**.
 Eijkmann 525.
 Eiken, Hj. 690, **709**.
 Eisenberg 201, **218**.
 Eisenschiml, W. **157**.
 Eliasberg, H. 64, 65, **157**.
 Eliot 582, 585, 587, 589, 596, **612**.
 Elizalde 140.
 Elkeles **511**.
 — G. 447, 647, 668, 671, **685**.
 — S. 372, **435**.
 Elingworth **322**.
 Emanuel, G. 704, 706, **709**.
 Emmel, M. W. 360, 361, **435**, **440**.
 — W. **435**.
 Emmerling 524.
 Emslander, R. 204, **218**.
 Engel **157**.
 Engler 653, 668.
 Enrico 477, **501**.
 Ephraim 189, **215**.
 Erdstein, F. 205, **218**.
 Erlsbacher, Otto 536, **557**.
 Ernst 370, 396, 423, **435**.
 Escherich 673.
 Escomel 562, **612**.
 Esmarch, E. v. 210, **218**.

- Etrillard, P. 212, **217**.
 Euler 197, **218**.
 Evans 329, 330, 350, 353, 373, **435**, 454, 494, **505**.
 — Alice C. 351, **435**.
 Eykel, R. N. M. **157**.
 Eyre 480, **505**.
- Faber, K. **157**.
 Fabyan, M. 329, 334, 360, 377, **435**, **449**, 484.
 Fagot, V. **157**.
 Fairbrother, R. W. 633, **640**.
 Falke, W. 373, 383, 390, **441**.
 Fally, V. 626, **638**.
 Falta, W. 205, **218**.
 Faniel, H. **157**.
 Fantham **612**.
 Farbar 495.
 — M. E. 394, **435**.
 Farber, J. 415, **435**.
 Fargel 385, **435**.
 Faria, de 575, 578, 602, 604, **612**.
 Fassbender 36, **157**.
 Favia **504**.
 Favilli 454, 491, **505**.
 — G. 336, 348, 350, 351, **435**, **436**.
 Feigl, F. 180, 181, **218**.
 Feilendorf, St. **159**.
 Feiler 303, **322**, **323**.
 Feinschmidt, I. L. **158**.
 Fejgin, B. 629, **639**.
 Feldt 237, 286, 287, 300, 305, **323**.
 F  lippe, C. 186, 189, **218**.
 Felsenthal, Wilh. **557**.
 Fenger, E. P. **158**.
 Fennari, R. **158**.
 Fermi 527.
 Fermo **505**.
 Feuerstein **505**.
 Feulendorf, St. **158**.
 Feusier, M. L. 329, 350, 352, **436**.
 Fevrier, B. **153**.
 Ficai 454, 456, 459, 477, **505**.
 — G. 351, **436**.
 Ficker, M. 173, 174, **216**, **218**.
 Fiedler 705, **709**.
 Fildes 341.
 Filmer, J. F. **431**.
 Findlay, G. M. 626, **638**.
 Finger, E. 687, **709**.
 Finkelstein, J. 696, **709**.
 Finucci 547, **557**.
 Finzi 365.
 Fiorio, C. 547, **557**.
 Fischer 582, **612**, **663**, 665.
 — A. W. 538, **557**.
 — Karl 372, 400, 414, **436**.
 — Maximilian 173, 175, 187, **218**.
 — W. 332, **436**, 484.
- Fitch, C. P. 338, 353, 357, 379, 385, 388, 400, 401, 412, 414, 425, **432**, **434**, **436**, **505**.
 Flatzek 56, 99, **155**, **158**.
 — A. 89, 147, **158**.
 Flaum 581, 589, 607, 608, 609, **611**, **612**, **614**.
 Fleischhauer 407, **505**.
 Fleischmann 364, 372, **436**, 462, 481, 498, **505**.
 Fleischner, E. C. 352, 373, **436**, **444**.
 Flexner 478.
 — S. 633, **640**.
 Florence, L. 399, **449**.
 Flugge 59.
 Fo   189, 204, **218**.
 Forster 195, **221**.
 Fortig, H. 690, **709**.
 Fontaine 357, 358, 399, **436**.
 — J. **165**.
 Fontana 566.
 Ford 582, 585, 587, 589, 596, **612**.
 Forest 483.
 — de 365.
 Forestier, G. **158**.
 Fornet 692, **710**.
 — W. 622, **638**.
 Forssman, J. 689, **710**.
 Forssner 117, 140.
 Forstrom, A. **158**.
 Fortineau 648.
 Fox, H. 137, 138, **158**.
 Fraas 497, **505**.
 Fraenkel 93, 124.
 Frankel 528.
 Fraenkel, A. 95, **158**.
 Fraizer 365, 463, 479, 480, **513**.
 Frana 603, **612**.
 Francis, E. 352, **436**.
 Franck, L. 328, **436**.
 Francke, K. 175, **218**.
 Frank 648.
 — Toni 696, **714**.
 Franke 173, 228, 231, 266, 543.
 Frankenburger, A. **158**.
 Franta, K. **436**.
 Franz 416, 423, **436**.
 — E. 107, **158**.
 Freedlander, S. O. **558**.
 Frei 454, 463, 477, 690.
 — W. 331, 354, 365, 369, 370, 373, 396, **436**.
 Frendzel **506**.
 — J. 336, **436**.
 Freudenberg 53, 60, 82, **158**, **160**.
 — K. 56.
 Freund 230, 233, 268, 269.
 Freundlich, H. 179, 181, 194, 195, 196, 198, 199, 204, **215**, **218**.
 Frickhinger, K. **158**.
 Friedberg 587, **612**.
- Friedberger, E. **158**, 197, **218**.
 Friedemann 582, **612**.
 Friedenthal, H. 175, **218**.
 Friedlander 291.
 Friedmann 705.
 Fries 338.
 Friese 457, **506**.
 — W. 692, **714**.
 Friess, F. **437**.
 Frisch **506**.
 Frischbier, G. 89, **158**.
 Fritzsche, R. 331, 372, 375, **441**.
 Frohlich, R. **437**.
 Frohner **452**.
 Frosch, P. 626, 627, **638**.
 Fuchs-Roll 132, **158**.
 Furth, E. **158**.
 — L. 205, **218**.
 Fuhrmann 647.
 Futamura, H. 350, 351, **437**.
- Gaarde 454, 455, 463, **506**.
 Gabbe, E. 704, **710**.
 Gabbi 483, **506**.
 — U. **159**.
 Gabe, E. 114, 115, 116, 119, 120, **158**.
 Ganblen 582, **612**.
 Gartner 668, 674.
 Gaethgens, W. 690, 691, 692, 694, **710**.
 Gaffky 670.
 Gage 175.
 — E. E. 370, **437**.
 Galen 4, 5.
 Galleotti 520.
 Galliard 567, 569, **612**.
 Galli-Valerio 599, **613**.
 Gantenberg, R. 107, **162**.
 Gardella, E. 198, **218**.
 Garnier **504**.
 Garzia 329, **437**.
 Gasarct 415, **437**.
 Ganer 335.
 Gastiaburo 561, **611**, **613**, **618**.
 Gau, K. 329, 385, 386, 399, 402, **446**.
 Gawriloff 357, 358, **444**.
 Gazzarini **506**.
 Geiger **506**.
 — J. C. 414, 415, 417, **437**.
 Geiler, O. 56, 59, 87, 99, 100, 101, 102, 110, 114, 116, 137, 147, 149, **159**.
 Gengou 687.
 Georgi, W. 689, 693, 698, **713**.
 Gerlach, F. 151, **159**.
 Gersbach, A. 175, 205, **218**.
 Geppert, J. **218**.
 Geschke **167**.
 Geynes 26.
 Gibbs 402.
 Gibberton, A. **225**.
 Gibson 364, **451**, 498, **515**.

- Giemel **323**.
 Giemsa 238, 287, **323**, 332, 563, 565, 591, 597, 598, 600, 602, 607, 621.
 Gilbert 459, **506**.
 — R. 372, 374, **437**.
 Gildemeister 675, **685**.
 — E. 340, 375, **452**, 625, 632, **638**, **639**.
 Gilman **506**.
 — H. L. 360, 361, 379, 385, 386, 387, 399, **431**, **432**, **437**.
 Giltner **506**.
 — W. 329, 425, 426, 428, **437**.
 Gimel 253.
 Gins, H. A. 626, **639**.
 Giordano 479, **506**.
 — A. S. 372, 408, **437**.
 Giovanardi, A. **159**.
 Giraud 454, **506**.
 — Edouard 526, 558.
 Giugni **506**.
 Givia, Cosmo 525, **557**.
 Gjør 8.
 Glöckner 402, 414, 416, 418, 421, 426, **437**.
 Glogauer, O. **159**.
 Glover, R. E. 626, **638**.
 Gloyne, S. R. **159**.
 GluBmann 116.
 Gminder, A. 416, 418, 425, **437**.
 — -Aneschi 425.
 Goadby, H. K. 525, **557**.
 Gobbi, L. 538, **557**.
 Göbel, E. 425, **437**.
 Gödde, H. 99, **159**.
 Goedel 586.
 Goetze 549.
 Götze, R. 338, 354, 355, 356, 367, 368, 400, 404, 405, 410, 416, 424, 425, 428, **437**.
 Götzl, A. 82, 140, **159**.
 Golant-Ratner, Raissa 704, **710**.
 Goldmann 147.
 Gomibuchi 419.
 Gomperz 210, **218**.
 Gonder 230, 237, 238, 239, 243, 245, 250, 277, 286, **323**, 585, **613**.
 Gonzenbach, v. 522, 539.
 Good, E. S. **330**, **437**.
 Goodloe 587, **618**.
 Goodpasture, E. W. 637, **640**.
 Goodsir 648, 663.
 Gordon 523.
 Gotschlich, E. 175, **218**.
 Gottlieb **215**.
 Gottschalk, H. 174, 175, 177, 181, 188, 196, 202, 211, 213, 214, **218**.
 Gottstein, A. 9, 10, 11, 17, 24, 25, 43, 44, 56, 84, **158**, **165**.
 Gouin, F. **167**.
 Grabow 705, **710**.
 Gracia 454, **510**.
 Graef 549, **557**.
 Gräub 454, **506**.
 — E. 370, **437**.
 Graham 358, 386, 428, 494, **506**.
 — R. **437**.
 — Robert **437**.
 — -Smith 602, 603, **611**, **613**, **614**.
 Grass, H. 37, 126, **159**.
 Gratia 523, 539.
 Greenwood, M. 52, 81, **159**.
 Gregersen 484.
 Gregoire, Ch. 520, **557**.
 Gregory, D. A. 370, **437**.
 Greht 210.
 Grett **218**.
 Griliches, K. R. 362, **438**.
 Grilichess 475, 479, 497, **506**.
 Grinsted, P. 329, **438**.
 Grinstedt 399.
 Gros, O. 194, **218**.
 Gross 661.
 — H. 516, 518, 520, 522, 529, 535, 536, 538, 539, 543, 544, 546, 548, 551, **557**.
 Grotjahn 56, 72, 74, 75, 81, 147.
 Gruber, v. **218**.
 Grübler 337.
 Grün, E. **712**.
 Grünmandel, S. 690, **710**.
 Grütz 704, **710**.
 Grunert 454, **506**.
 Gruschka, Th. **160**.
 Gua 478, 479.
 Günther, Anna 523, 530, 545, 546, **558**.
 Guillain 704, **710**.
 Guillery 77.
 Gulbransen 254, 267, 309, 310, 311, 315, 321, **322**.
 Gundel, M. 1, 138, 139, **159**.
 Gurewitsch 234, 244, 245, 250, 266, 311, **324**.
 Gurwitsch 483, **506**.
 Guth, F. 626, **639**.
 Gutstein, M. 199, **218**.
 Guy-Laroche 705, **710**.
 Gwatkin, R. 358, 382, 400, 409, **438**.
 Haag 658.
 — E. 696, **710**.
 Haagen 582, 583, **613**.
 — E. 622, 623, 625, 630, 632, 633, **638**, **639**, **640**.
 Haam 578, **613**.
 Haber 179.
 Habs 453, 459, 479, 480, 506.
 — H. 362, 372, 408, **438**, **445**.
 Hach, I. W. 629, **639**.
 Hach, J. **557**.
 Hadding **506**.
 Haddon **506**.
 Hadley **506**.
 — F. B. 329, 330, 353, 370, 402, 410, 425, **438**.
 Häckel 643.
 Häfner, R. **159**.
 Hämäläinen 525.
 — R. **219**.
 Haendel 258, 259, 265, 289, **323**, 582, 583, **613**.
 — M. 191, 205, **219**.
 Hagan 481, 482.
 Hagemester **506**.
 Haguewara 417.
 Haguiewara 415.
 Hahn 547.
 — Friedrich L. 178, 179, 182, **218**, **219**.
 Hailer, E. 174, 185, **217**, **219**.
 Hajos 206.
 Halawani 287, **323**.
 Halberstädter 231, 248, 250, 271, 272, 279, **323**, **324**.
 Hallauer, C. 635, **640**.
 Hallier 652.
 Hallman, E. T. 378, 425, **437**, **438**, **440**.
 Hallmann 352, 354, 483, **507**.
 Halsted 209, **219**.
 Hamburger 25, 26, 76, 78, 145, **159**, **160**.
 — R. 204, **226**.
 Hamel, C. 45, 46, 148, 149, 153, **160**.
 Hammer **160**.
 — B. W. 660.
 Hanauer **160**.
 Hansen, K. 115, 117, 118, 119, 120, 121.
 Hantsche 329, 402, 403, 405, 408, 418.
 Hantzsche **438**.
 Hardenbergh, J. B. 408, **444**.
 Hardy 331, 341, 352, 358, 362, 363, 364, 365, 367, 369, 370, 371, 372, 454, 458, 461, 462, 463, 474, 476, **506**, **507**.
 — A. V. **438**.
 — G. C. 362, **438**.
 Hardy, Grace Campbell **507**.
 Harkins, M. J. 336, **446**.
 Harmon, E. M. 397, 429, **438**.
 Harms 100, 140, **160**.
 Harmsen, H. **160**.
 Harpöth 484.
 Harrison, F. C. 660.
 — L. W. 697, 699, 700, 703, **710**.
 Hart, G. H. 379, 412, 414, **438**, **450**.
 Hartley 626.
 Hartmann, W. 116, **160**.
 Harz 648.

- Hasley 507.
 Hasley, D. E. 373, 379, 427, 438, 440.
 Hass, G. M. 630, 639.
 Hasseltine 458, 474, 475, 490, 491, 495, 497, 501, 507.
 — H. E. 361, 364, 367, 372, 394, 438.
 Hasskó 243, 246, 267, 315, 323.
 — A. 428, 438.
 Hassler, W. C. 160.
 Hata 286.
 Hauduroy 456, 507.
 Haupt 212, 219, 508.
 — H. 329, 337, 343, 353, 359, 361, 365, 377, 385, 389, 391, 397, 402, 417, 426, 438, 439, 441, 442, 641, 650.
 Hauptmann 702, 710.
 Hauser 662, 673.
 Hausmann, M. 191, 206, 219.
 — W. 219.
 Hawking 236, 239, 244, 246, 272, 277, 326.
 Haxthausen, H. 370, 439.
 Hayek, H. v. 99, 160.
 Hayes, F. M. 330, 359, 370, 397, 404, 431, 439, 440.
 Haygood, M. F. 160.
 Hecht, H. 690, 691, 694, 710.
 — Paul 160.
 Heck, A. 193, 224.
 Hecke, F. 627, 639.
 Hedinger 3, 4.
 Hedström, H. 392, 439.
 Heestermann, J. E. 175, 219.
 Hegi 685.
 Hegler 459, 486, 507.
 Heiberg 474, 484.
 Heibig-Hahn, L. 160.
 Heim 647.
 Heimbeck, J. 160.
 Heinke 493.
 Heinrich, H. 98, 166.
 Heller 664, 665.
 Helmont 4.
 Henius, K. 160.
 Henneberg 372, 507.
 Henning, Lydia 690, 710.
 Henri, V. 217.
 Henriesson, 339, 355, 359, 399, 400, 403, 429.
 — E. 363, 439.
 Henrie 297, 322.
 Henry 206, 349, 432, 603, 613.
 Hercelles 574, 613.
 Hermann 474, 495, 497.
 — K. 363, 439.
 Hermstein 365, 439.
 Herold 125, 126, 160.
 Heronimus 509.
 — E. 690, 710.
 — E. S. 442.
 Herrmann, R. 87, 160.
 Herschel, E. 329, 414, 416, 422, 425, 439.
 Herzberg, K. 188, 200, 219.
 Hess 463, 507.
 — L. 206, 207, 219.
 Hesse 507.
 Hetz 385, 494, 507.
 Heubner, W. 185, 204, 219.
 Heyde 147.
 Heyden, v. 140.
 Heydt 385, 399, 439.
 Heymann, B. 53, 160.
 Heynsius van den Bergh 140.
 Hidaka 692, 709.
 Hieronymi, E. 357, 358, 402, 439, 448.
 Hikmet 531.
 Hilger 357, 447.
 Hilpert, A. 706, 711.
 Hinderson 408.
 Hindersson, R. 439.
 Hindle 604, 616.
 Hippokrates 3.
 Hirsch 369, 439.
 — A. 6, 7, 8, 9, 160.
 — K. 201, 219.
 Hirschboeck 459, 507.
 — F. J. 364, 439.
 Hirschfeld 582, 613.
 — L. 692, 710.
 Hirschfelder 321, 323.
 Hobbs, J. R. 633, 640.
 Hobstetter 339, 425.
 Hock 201.
 Hoder 207.
 Hodson, V. 160.
 Höber, R. 198, 215.
 Hoeden, J. van der 340, 351, 357, 362, 363, 364, 373, 374, 375, 377, 379, 383, 390, 399, 408, 439, 454, 479, 507.
 Höltzer, R. R. 690, 691, 710.
 Hoerschelmann, S. 338, 355, 439.
 Höffner 160.
 Hönigschmidt 180.
 Hoes 204.
 Hofbauer 89, 97, 158.
 Hoff, vant' 200.
 Hoffa 26.
 Hoffenreich 577, 585, 613.
 Hoffmann 188, 189.
 — E. 687, 713.
 — L. 208.
 — W. 373, 383, 390, 439, 690, 710.
 Hofmann 343.
 — K. A. 215.
 — P. 219, 225.
 Hohn, J. 694, 710.
 Holl 336, 369, 507.
 — L. 439.
 — Luise 365.
 Hollborn 337.
 Hollmann 97, 160.
 Holm 341, 342, 344, 348, 351, 353, 362, 363, 364, 370, 371, 442, 463, 508.
 Holmdahl, D. E. 93, 160.
 Holms 369.
 Holst, Axel 608, 613.
 Holtei, K. 160.
 Holth 373, 392, 399, 400, 402, 406, 415, 417, 418, 423, 425, 426, 427, 430.
 — H. 439.
 — Halfdan 329, 333, 341, 354, 360.
 Homuth 530, 548, 549.
 Hopfengärtner 495, 504.
 — M. 340, 374, 376, 383, 390, 391, 392, 423, 435, 439.
 Horelli, V. 171, 173, 216, 219.
 Horrocks 339, 340.
 Hotschkiss, M. 198, 219.
 Hottinger 498, 507.
 — A. 63, 64, 160, 364, 440.
 Howarth, J. A. 330, 359, 397, 404, 440.
 Howell 513.
 Hoyer 342.
 Huddleson 454, 462, 478, 479, 483, 507.
 Huddleson, J. Forest 329, 330, 334, 337, 341, 342, 343, 344, 347, 349, 352, 359, 360, 361, 369, 370, 372, 378, 389, 391, 398, 399, 400, 402, 405, 412, 415, 417, 425, 426, 427, 428, 435, 437, 439, 441, 446, 447, 449.
 Hudson 358, 367.
 Hübener 219.
 Hübner 210.
 Hübenschmann 160.
 Hüne 198, 219.
 Hueppe 650, 657, 659, 667, 670, 675, 685.
 Huhtala, E. 440.
 Hull 372, 454.
 Hultén, O. 357, 440.
 Humphrays 377.
 Humphreys, F. A. 378, 387, 445.
 Hundeshagen, C. 209, 219.
 Huntoon, F. M. 660.
 Huppert 160.
 Husted, E. 165.
 Hutyra, Fr. von 331, 354, 399, 402, 440.
 Hyde, R. R. 631, 639.
 Hyken 175.
 Hykes, O. V. 204, 219.
 Ickert, F. 47, 60, 103, 104, 109, 110, 111, 124, 133, 146, 147, 148, 153, 161.
 Ido 661.
 Illing, L. 161.
 Inado 661.

- Ingardi 357, **440**.
 Isaacksen 426.
 Ischoc, G. **161**.
 Ispolatow 507.
 Israel, O. 193, 196, 204, **219**.
 Israeli, C. 622, **638**.
 Iszara 329, **437**.
 Ivekovic, H. 212, **219**.
 Izar 507.
 — G. 189, **215**, **219**.
- Jacksch** 211.
 Jacobitz 507.
 Jacobsthal, E. 688, 692, 693,
 697, 700, **707**, **710**.
 Jacona 477, **507**.
 Jadassohn 563, **613**.
 — Werner 370, **440**.
 Jadin **611**.
 Jäderholm, K. **161**.
 Järpe 454, 455, **508**.
 Jaffé 481, 484, **508**, **613**.
 — R. H. 353, **440**.
 Jahn **161**.
 Jakobsohn, F. 175, 188, 189,
219.
 James, W. A. 358, **440**.
 Janchère **613**.
 Jancsó, v. 243, 245, 246, 249,
 279, 315, **323**, **324**.
 — U. v. 691, **711**.
 Janke, Alex. 658, **685**.
 Jantzen 570, **613**.
 Januschke 674, **685**.
 Jarczyk 575, **613**.
 Jared, D. 336, 343, **444**.
 Jemma 539, **557**.
 Jensen 265, **324**, 356, 363, 398,
 413, 415, 417, 423, 424,
 435, 429, 430, 454, 474,
508.
 — A. **165**.
 — C. O. 396, 406, 414, 416,
 429, **440**.
 — K. A. 198, **220**.
 — J. P. **440**.
 — Orla 661, 667, **685**.
 Jenssen 197.
 Jerwell 461.
 Jessel, G. 98, **161**.
 Jettmar 601, 604, 605, 606,
613, **619**.
 Jewell 508.
 Joachimoglu 204, **220**.
 Jötten, K. G. 33, 92, 96,
161.
 Johne, A. 328, **441**.
 Johnsen, H. W. **440**.
 Johnson 462, 479, **507**.
 — Howard 358, 359, 369, 370,
 399, 412, **441**.
 Jollos 247, 250, **324**.
 Jonchère 575, **611**.
 Joost, G. R. N. F. van **161**.
 Jordan 497, **507**, **508**, 662.
- Jordan, C. F. **330**, **331**, 358,
 363, 364, 367, 369, 372,
 373, **438**, **441**.
 — E. O. 539, **557**.
 Jonan, C. 635, **640**.
 Joyeux 603, **613**.
 Judenik **613**.
 Julien **508**.
 Jundell, L. **161**.
 Jung 127.
 — A. 172, 180, 182, 183, 189,
 190, 191, 192, 193, **217**,
220.
 Jungeblut 258, 260, 262, 289,
 294, 296, 298, 301, 304,
 307, **324**.
 Jura, Vincenzo 538, **557**.
- Kadletz**, H. 178, 182, 188, **223**.
 Känsche 668.
 Kafka, V. 693, 702, 704, 705,
707, **710**, **711**.
 Kahn, R. L. 692, 694, 695, 697,
 698, 699, 700, 701, 702,
 703, 706, 707, **707**, **711**.
 Kalbfleisch, H. **161**.
 Kallos 77.
 Kallweit, M. 94, **161**.
 Kamada 478, **508**.
 Kantorowicz, M. 54, 55, **161**.
 Kappus 264, 265, 291, 293,
324.
 Karkadinovskaja, J. A. 481,
 491, **510**.
 Karkadinowskaja, J. A. **444**,
 Kar-Kadinowski, T. 212, **225**.
 Karkadinowsky 357, 358, 359,
 367, **444**.
 Karsten 151, **161**, 373, 377,
 386, 402, 404, 412, 414,
 415, 425, 428, **441**, **508**.
 Kasarnowsky **325**.
 Kathe 362, 491.
 Kattentidt, B. 36, 105, 107,
161.
 Katz 406.
 Kauffmann **325**, 670, 672, 673,
 675.
 Kaufmann 254, 255, 300.
 Kaup, J. 688, **708**, **711**.
 Kavanaugh **508**.
 Kawai 259, 260, 263, 265, 290,
 294, 295, 304, **324**.
 Kayser 669, 670, 674.
 Kayser-Petersen, J. E. 36, 93,
 96, 100, 101, 125, 126, 127,
 138, 140, **161**.
 Keefer 454, **508**.
 — C. S. 361, 372, **441**.
 Keller, W. 25, 26, **161**.
 Kellner, F. 114, **162**.
 Kemkes 522, 539.
 Kennaway 254, 479.
 Kerl, W. 206, **219**.
 Kermorgant, Y. 635, **640**.
- Kern 459, **508**.
 Kessler, K. **162**.
 Khaled, Z. 352, **441**, **508**.
 Kiessig 493.
 Kikuth, Walter 559, 560, 562,
 563, 564, 566, 567, 568,
 569, 570, 571, 573, 575,
 576, 577, 578, 579, 580,
 581, 582, 583, 585, 587,
 589, 590, 591, 592, 600,
 601, 602, 605, **613**, **615**,
617.
 King, M. J. 372, 379, **441**.
 Kirschner **441**, 454, **613**.
 Kiss **708**.
 Kisskalt, K. 9, 24, 43, **162**.
 Kitselman, Chas. H. 396, 398,
441, **443**.
 Kitt, Th. 354, **441**.
 Kjer-Petersen 140.
 Klare, K. **162**.
 Klarin, E. 398, 441.
 Klatsch 370.
 Klausner, E. 692, 711.
 Klebs 665.
 Klein **508**, 580, 582, **613**, 672,
 674.
 — A. **162**.
 — F. 110, 111, **162**.
 Kleine 250.
 Kleiner, G. 705, 711.
 Kleinschmidt 521.
 — H. 103, 143, **162**.
 Klemperer, F. **162**.
 Klieneberger, E. 207.
 Kligler 670.
 Klimmer 658.
 — Martin 327, 329, 331, 332,
 337, 339, 344, 353, 355,
 359, 361, 365, 373, 375,
 377, 379, 383, 385, 389,
 390, 394, 397, 398, 399,
 402, 403, 404, 405, 413,
 414, 415, 416, 417, 418,
 422, 425, 426, 427, **430**,
441, **442**, **508**.
 Kline, R. S. 694, **711**.
 Kling 458, 497.
 — C. 362, 363, 364, 369, 372,
442.
 Klingenstein 691, **713**.
 Klingner, R. 692, **710**.
 Klingmann, Th. 193, 196, 204,
219.
 Klopstock 175, 188, 528, 689,
 690, 706.
 — A. **708**, **711**, **713**.
 — E. 690, 691.
 — F. 690, 691, **711**.
 Kloubok 399, **442**.
 Knack 211.
 Knapp, P. **162**.
 Knauer **167**.
 Kneeland, Y. 628, **639**.
 Knight, J. W. 367, 372, **438**.
 Knoblauch 475, **508**.

- Knopf, S. A. 162.
 Knoth 496, 508.
 — M. 331, 358, 364, 369, 442.
 Knowles 586, 614.
 Knuth 614.
 Kobak, A. J. 536, 557.
 Koch 65, 529.
 — Robert 2, 5, 8, 60, 76, 78,
 91, 652, 665.
 — Langentreu, J. 210, 220.
 Kock, de 585, 602, 614.
 Köcher 669.
 Koegel, A. 360, 362, 367, 442.
 Köhler, F. 126, 162.
 — R. 204, 220.
 Köhne 256, 257, 258, 259, 295,
 300.
 Koelsch 53, 162.
 König 96.
 — W. 104, 124, 133, 135.
 Köser, A. 445.
 Kohlberg 364.
 Kolle 217, 218, 225, 237, 247,
 250, 269, 416, 443, 452,
 528, 685.
 — W. 162, 687, 711.
 Kolmer, J. 689, 711.
 Kolpakow 581, 614.
 Kolthoff, I. M. 181, 220.
 Konitzer 56.
 Konrich, F. 196, 211, 220.
 Kopp 536.
 Kordi, A. H. H. 623, 625,
 638.
 Korte, de 454, 508.
 Kortenhaas 521.
 Koschate 364, 442, 498, 508.
 Kossarew 509.
 Kossiakoff 294, 324.
 Kovarzik, K. 355, 425, 442.
 Kraemer 210, 220.
 Krage 400, 402, 403, 414, 425,
 442, 452.
 Krah, E. 696, 711.
 Kraus 217, 225, 430, 443, 452,
 530, 535, 537, 548, 685.
 — R. 162.
 Krause 212.
 — G. A. 211, 220.
 — K. 626, 639.
 — P. 107, 162.
 Kraut, H. 198, 215.
 Kremer, W. 89, 158.
 Krenzin 669.
 Kreuser, F. 94, 104, 121, 124,
 162.
 Kreuter 459, 480, 508.
 — E. 369, 370, 442.
 Krewer 83.
 Kriech 582, 612.
 Krischewsky, J. L. J. 428,
 442.
 Kristensen 24, 26, 27, 32, 38,
 45, 454, 455, 458, 459, 463,
 476, 478, 479, 484, 490,
 497, 508.
 Kristensen. M. 331, 337, 338,
 340, 341, 342, 343, 348,
 350, 351, 353, 362, 363,
 364, 365, 369, 370, 371,
 376, 399, 442.
 Kritschewski 509, 580, 614.
 Krönig 183.
 Kroke, R. 212, 222.
 Kroó 243, 245, 324.
 Króo, H. 690, 691, 711.
 Krucheb, C. 162.
 Krüger 338, 371, 377, 392, 658.
 Kruif, de 199, 222.
 Krupski 396.
 Kruse 197, 307, 523, 524, 662,
 668, 669, 674.
 Krutzsch, G. 94, 134, 162.
 Krzywaneck, Fr. W. 329, 384,
 414, 416, 418, 419, 420,
 421, 427, 442.
 Kuczynski 578, 614.
 — M. H. 629, 639.
 Kudicke 245, 277, 278, 279,
 324.
 Kühn 4, 162.
 Kühne 120.
 Kümmel, F. 175, 220.
 Kúpferle 165.
 Kürschner 428.
 Kuhn 619.
 — F. 209, 220.
 Kunst 428, 441, 454.
 Kurokawa, A. 171, 175, 206,
 207, 220.
 Kuroya, M. 175, 220.
 Kusunoki, M. 220.
 Kuttner, A. G. 634, 640.
 Laas, A. 356, 442.
 La Cava 189, 217.
 Laennec 5.
 Lafenêtre 456, 502.
 Lagoanère, J. L. 352, 433.
 La Grutta 506.
 Laidlaw 288, 323.
 — P. P. 639.
 Laing, A. W. 623, 636, 638.
 Laja, F. 397, 442.
 Lake 514.
 Lamare, J. P. 557.
 Lamb 419, 452.
 Lambert, R. A. 622, 638.
 Lancelin 509.
 Landau 94, 162.
 — A. 110, 162.
 Landouzy, L. 126, 162.
 Landsteiner, K. 630, 632, 634,
 639, 640, 687, 689, 691,
 709, 711.
 Lang 463, 509.
 Lange 197.
 — B. 78, 81, 82, 83, 162, 163,
 201, 220.
 — C. 704, 705, 711.
 — L. 340, 375, 452.
 Langer, E. 189, 205, 219.
 — H. 220.
 — Hans 140, 145, 163.
 Langstein, L. 163.
 Lankes 163.
 Laqueur 263, 297, 298, 324.
 Larget, Maurice 557.
 Larsen 363.
 Larson 454, 509.
 — W. P. 365, 442, 448.
 Laubaugh 711.
 Laubenheimer 708.
 — K. 175, 178, 182, 189, 204,
 205, 217, 220.
 Lada 575, 576, 577, 578, 581,
 582, 607, 608, 609, 612,
 613, 614, 615, 616.
 Launoy 240, 286, 324.
 Laveran 602, 603, 614.
 Laves, G. O. 163.
 Lavier 604, 614.
 Lawrence 453.
 Leavell 473, 495.
 — H. R. 338, 369, 442.
 Lechelle 705, 710.
 Leclairche 496, 504.
 Le Coz, Ch. 126, 164.
 Ledingham, J. C. G. 621, 625,
 638, 640.
 Ledoux 454, 495, 509.
 Lee 509.
 — W. W. 40, 163, 340, 361, 442.
 Léger 603, 604, 614.
 Legezynski 454, 461, 509.
 Lehmann 527, 642, 656, 657,
 658, 660, 665, 667, 668,
 669, 685.
 — E. 354, 442.
 — K. B. 659, 668, 670, 671.
 Lehnert 328, 355, 442, 453.
 Leibbrand, F. 209, 219.
 Leichtenstern 8, 163.
 Leikvam, J. 163.
 Leipert 329, 357, 399, 442.
 Leishman 332.
 Leist, M. 172, 210, 220.
 Leitner, N. 179, 180, 181, 182,
 183, 185, 190, 191, 192,
 193, 197, 198, 199, 203,
 215, 220, 222.
 Lemaire 475.
 Lenhartz 462, 509.
 Lentz 399, 402, 405, 407, 417,
 424, 509.
 — H. 442.
 — W. 442, 443.
 Lentze 461, 495.
 — Fr. A. 369, 443.
 Leonhard 308, 326.
 Lephne 575, 584, 614.
 Lerche 332, 334, 340, 341, 356,
 373, 375, 376, 377, 378,
 379, 380, 386, 389, 392,
 399, 402, 403, 406, 414,
 415, 417, 418, 425, 443,
 448, 460, 483, 493, 509.

- Leroy 509.
— E. 351, 443.
Lestoquard 1616.
Leupold 237, 245, 250, 251,
268, 269, 278, 284, 324.
Leuthold 353, 399, 509.
Levaditi 240, 286, 324, 537,
570.
— C. 632, 640.
Levin 509.
Lewy 234, 244, 245, 250, 256,
262, 263, 265, 266, 300,
301, 311, 324.
— F. 257.
Lexer, E. 209, 220.
Li, C. P. 638.
Liège 504.
— R. 64, 164.
Liek 146.
Lienhardt, H. F. 398, 443.
Liese, W. 201, 220.
Liesegang, R. E. 215.
Lignières 414, 416, 425.
— J. 163.
— M. 658, 662, 667, 671, 673,
675, 685.
Linde 119.
Linden, M. v. 171, 175, 195,
202, 208, 209, 220, 221.
Lindner 197, 218.
Lindström 355, 400, 403.
Lindt, L. 163.
Lingelsheim, v. 529, 534, 535,
547.
Linkweiler, J. 696, 710.
Linné 643, 647.
Lipoveckaja, E. 163.
Lisbonne 373, 456, 457, 501,
502, 509.
Little, R. B. 339, 379, 385,
387, 388, 399, 416, 417,
418, 423, 427, 443, 449.
Livingstone, G. S. 221.
Lloyd, W. E. 157.
Locke 204, 221, 633.
Loeb, J. 200, 221.
Löffler 453, 454, 462, 463, 474,
475, 477, 479, 480, 484,
490, 491, 497, 509.
— W. 331, 369, 370, 371, 443.
Loeffler 665, 668.
Löhner, L. 174, 197, 204, 207,
221.
Lohnis 509, 654.
Loewe, L. 634, 640.
Löwenberg 702.
Loewenstein 163.
Löwenstein 531.
Lommel, F. 163.
Lonero 509.
Long, Perrin H. 558, 628, 633,
634, 639, 640.
— Yung Lee 202, 224.
Lopatizki 582, 613.
Lopez 504.
— G. 350, 351, 434.
Lorenz, F. 138, 155.
Lorenzani 509.
Lorenzen 386, 399, 402, 443.
Lothe, H. 403, 412, 417, 443.
Lotze 362, 364, 509.
Lubbehusen, R. F. 379, 385,
388, 412, 414, 436.
Ludwig 204, 530, 548.
— H. 425, 443.
Lübbert 524, 526, 531.
Lütje, F. 355, 357, 358, 398,
399, 402, 404, 436, 443.
Luger, A. 172, 174, 175, 178,
182, 204, 205, 206, 215,
221.
Luhs 605.
Lukesch, R. 157.
Lund 484.
Lundius, J. 110, 163.
Lurje 457, 509.
Lusena 523.
— M. 336, 351, 443.
Lustig 509.
— A. 350, 443.
Lwoff 592, 599, 607, 614.
Lydtin, K. 81, 82, 83, 119,
163.
Lynch 509.
Lyndhurst 250.
Lyth, R. 623, 636, 638.
McAlpine 478, 501.
— J. G. 330, 331, 332, 337,
341, 342, 348, 362, 402;
427, 443, 446, 447.
McArthur 479.
— W. P. 338, 443.
McCapes, A. M. 412, 443.
McCarrison 589, 614.
McCarthy, J. B. 434.
McClean, D. 622, 623, 625,
638.
McClelland 589, 611.
MacDougall, J. B. 157.
McEwen, A. D. 443.
McFadyean, J. 339, 355, 365,
385, 399, 402, 408, 410,
425, 443.
Macfie 603, 606, 614, 615.
MacKay 587, 615.
Mackehenie 572, 615, 617.
Maclelland 575.
McNutt 510.
— S. H. 335, 340, 353, 357,
360, 361, 443, 444.
MacPhedran, P. M. 165.
Mader, A. 209, 221.
Madsen 364, 365, 374, 443,
463, 480, 509.
Mäder, Karl 337, 443.
Maerker, W. 696, 711.
Magnusson, H. 353, 396, 443.
Maitland 623, 626, 627, 630,
631, 636.
— H. B. 627, 638, 639.
Maitland, M. C. 627, 638, 639.
Makkawejskij 454, 481, 491,
510.
Makkawejsky, W. N. 331, 357,
358, 359, 367, 377, 399,
444.
Malaguti 510.
Mališevskaja, V. 63, 163.
Malkany, Moti 163.
Mallardo 510.
Mallick 510.
Mallmann, W. L. 351, 360,
444.
Manninger 510.
— R. 369, 415, 416, 444.
Manson-Bahr 454, 510.
— Ph. 372, 374, 444.
Manteufel, P. 696, 711.
Manzini 454, 510.
Maragliano 117.
Marchoux 378, 431, 502.
— E. 635, 640.
Marcis 510.
— A. 331, 385, 399, 444.
Marek, J. 440.
Margulies 230, 237, 275, 286,
324.
Marin 615.
Markow 604, 615.
Markowitz, B. E. 204, 221.
Marks 259, 260, 288, 324.
Markus 614.
Marmorston-Gottesman 581,
588, 615, 616.
Marquardt, A. 690, 711.
Marshall, M. S. 336, 343, 444.
Martin 203, 217, 362, 369, 454,
491, 497, 499, 510, 511,
578, 690, 711.
— E. 371, 444.
Martineau, J. 692, 714.
Martins, Th. 186, 189, 218.
Marullaz 602, 603, 614.
Marzinowsky 604, 615.
Mascek 429.
Maternowska 510.
Mathews 495.
— E. P. 394, 435.
Matsunaga, T. 208, 221.
Matsushima 206.
Mathews, H. J. 163.
Matill, E. P. M. 158.
Mayeda 296, 324.
Mayer 324, 510.
— A. 119.
— M. 560, 562, 563, 564, 565,
566, 567, 568, 569, 570,
571, 572, 573, 575, 576,
577, 578, 579, 581, 582,
583, 587, 588, 589, 590,
591, 592, 596, 599, 605,
607, 608, 609, 610, 615.
Mazé, P. 340, 444.
Mazzi 477.
— R. 350, 444.
Medlar 477, 512.

- Mehta 587.
 Meier 416, 423, 444.
 Meinicke, E. 692, 693, 694, 695, 697, 698, 700, 701, 706, 707, 711, 712.
 Melly, J. 163.
 Meinelt 402.
 Meinicke 407.
 Meisel 372, 491, 510.
 Melkich 419.
 Melnyk, V. 557.
 Melvin, A. D. 377, 444.
 Menck 479, 510.
 — Fr. 407, 444.
 Meneghetti, E. 204, 206, 221.
 Menge 119.
 Menk 283, 325.
 Mense 614.
 Merriam 454, 455, 479, 504.
 — H. E. 353, 372, 374, 433.
 Mesnil 249, 252, 268, 271, 278, 324, 596, 615.
 Messerschmid, Th. 175, 184, 221.
 Messerschmidt 138, 163.
 Messieri 510.
 — A. 359, 444.
 Metchnikoff 687, 712.
 Metelkin 578, 615.
 Meyer 215, 269, 329, 335, 336, 348, 350, 352, 370, 373, 481, 483, 510, 664, 673.
 — Chr. 444.
 — F. 690, 712.
 — Fr. 147, 163.
 — H. 589, 615.
 — K. 692, 694.
 — K. F. 329, 343, 352, 395, 408, 436, 444, 452, 617.
 — W. 418, 425, 445.
 — -Ketzin 418.
 Meyers 362, 369.
 Meyn, A. 373, 444.
 Mez, Carl 653, 659, 671, 685.
 Mgebrow 457, 510.
 Miaoutis 358, 430.
 Michaelis 525, 549.
 — L. 205, 221.
 — Leonor. 692, 712.
 Micheev 481, 510.
 Michejeff 357, 358, 367, 444.
 Michelsson 163.
 Mickle 362, 443, 501.
 Miessner 650.
 — K. 414, 416, 424, 425, 445.
 Migula, W. 655, 656, 662., 664, 665, 667, 668, 685.
 Miles, A. A. 336, 350, 451.
 Miller 236, 240, 243, 276, 326.
 — A. 225.
 — F. M. 371, 410, 412, 449.
 — W. 172, 173, 186, 210, 221.
 Millory 163.
 Mills, K. C. 628, 639.
 Minervin 457, 506.
 Minnett 646.
 Minett, F. C. 365, 410, 443.
 Miranda, F. de P. 163.
 Mitchell, Chas. A. 377, 378, 387, 445.
 Mittelbach, Hildegard 171, 175, 212, 221.
 Modern, F. 180, 181, 184, 187, 226.
 Møller, K. 221.
 Möllers, B. 3, 36, 44, 135, 163.
 Mohler 454, 510.
 — J. R. 329, 371, 377, 395, 418, 445.
 Monaldi, V. 164.
 Mondry 542, 554.
 Monedjikova 511.
 Monge 560, 569, 615.
 Monrad 26.
 Monserrat, C. 695, 712.
 Monti 26.
 Moore 271, 324, 454, 510.
 — V. A. 373, 445.
 Morales 338, 362, 367, 370, 445.
 Moregas 454, 510.
 Morgenroth 230, 231, 233, 248, 249, 250, 254, 255, 259, 268, 269, 272, 279, 280, 283, 284, 299, 300, 307, 308, 317, 319, 320, 324, 325.
 Moritsch, P. 209, 221.
 Moro, E. 25, 26, 161, 164.
 Morozova, E. 521, 528, 558.
 Morreau, M. 557.
 Morton 5.
 Moscall 453.
 Moses, A. 640.
 Moussu, G. 428, 445.
 Much 521, 522, 539.
 — H. 164.
 Mucha 708.
 Muckenfuss, R. S. 623, 630, 632, 638, 639.
 Mühlens, P. 690, 712.
 Müller 8, 107, 158, 329, 338, 354, 355, 356, 365, 367, 368, 400, 404, 405, 406, 410, 414, 416, 418, 419, 420, 424, 425, 428, 573, 648, 662, 669.
 — F. 384, 445.
 — J. 437.
 — L. 510, 520, 521, 558.
 — R. 510, 692, 694, 695, 697, 698, 699, 700, 703, 706, 708, 712.
 Münter, H. 70, 71, 72, 73, 74, 75, 82, 83, 164.
 Mula Singh 589, 614.
 Muller 615, 616.
 Munce, T. E. 445.
 Munces 426.
 Muniz 564, 567, 570, 601, 604, 611, 612.
 Munk, F. 690, 709.
 Murgatroyd 236, 239, 244, 246, 272, 275, 277, 326.
 Murray 510.
 — Ch. 340, 357, 443.
 Murto, I. A. 173, 221.
 Myers 444, 491, 497, 499, 510.
 Mylins, F. 172, 195, 221.
 Nägeli 652, 660, 671, 673.
 — C. v. 170, 171, 177, 184, 188, 193, 194, 195, 196, 200, 204, 206, 221.
 Naesslund, C. 164.
 Nagayo 575, 697, 700.
 Nagel 185, 221, 510.
 — Werner 331, 371, 445.
 Nagorsen 499, 510.
 Nakahara 525.
 Nanarelli, C. 164.
 Natonek, D. 179, 201, 222, 225.
 Natorp 463, 510.
 Natrop, W. 372, 445.
 Nauck 575, 580, 600, 601, 602, 604, 616.
 — E. G. 625, 638.
 Navasquez, S. de 695, 709.
 Neal 247, 323.
 Neander, G. 14, 164.
 Nedeljković, J. 165.
 Neergaard, K. v. 179, 180, 181, 182, 183, 185, 189, 193, 194, 208, 211, 216, 222, 223, 225, 226.
 Neisser, Albert 687, 690, 712, 714.
 — M. 134, 135, 164, 518, 519, 520, 524, 527, 530, 531, 532, 534, 535, 536, 537, 543, 547, 548, 549, 550.
 — Max 170, 222.
 Nernst 198, 199, 215.
 Nesor 511.
 Netter 378, 431, 502.
 Neufeld, F. 76, 84, 164.
 Neuhaus 247, 325.
 Neumann 180, 527, 582, 583, 616, 617, 642, 656, 660, 665, 667, 668, 685.
 — M. 66, 67, 68, 69, 74, 81, 105, 111, 124, 125, 155, 164.
 Neuschloss 246, 250, 325.
 Neven 244, 266, 270, 278, 279, 283, 325.
 Newman, H. G. 330, 370, 434.
 Niclas 425.
 Nicolas, de 513.
 Nicole 705, 712.
 Nicoll 454, 511.
 — M. 445.
 Nicolle, Ch. 362, 365, 445.
 Nieberle, K. 354, 445.
 Nielson 445.
 Nierenstein 271, 322, 324.

- Nigg, C. 630, **639**.
 Nikolle 537.
 Nimni 511.
 — C. 351, 367, **445**.
 Nissen 87, 88, **164**.
 Nobechi 697, 700.
 Nobécourt, P. 64, **164**.
 Nocard 328, **445**, 453.
 Noé y Páez **616**.
 Nöggerath 520.
 Noguchi 240, 287, 322, 519, 661.
 — H. 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 577, 578, 599, **616**, 633, 635, **640**, 688, **708**.
 Nohlen, A. **164**.
 Nonnenbruch **164**.
 Nordenson, H. 182, 189, **222**.
 Norel 697, 700.
 Northrop, J. 199, **222**.
 Norton, J. F. 386, 395, 412, **445**.
 Novak 511.
 Novello 207.
 Nowak, J. 329, 334, **445**.
 Nuësch, A. 428, **445**.
 Nüssel, K. **164**.
 Nye, R. N. 622, 626, 632, **638**, **639**.

 Odrizola 568, 569, 570, **616**.
 Oehler 248, 277, **325**.
 Oertel **164**.
 Olbrechts, E. 157, **164**.
 Olin 491, 496, 497, **511**.
 — G. 362, 364, **445**.
 Olitsky, P. K. 633, 634, **639**, **640**.
 Olitzki, L. 336, 341, 350, **445**.
 Olszewski 188, 212, 213, **222**.
 O'Meara 533.
 — C. R. **556**.
 — R. A. Q. 556.
 Opie, E. L. 79, 80, **164**.
 Opitz 119.
 Oppenheim, R. 126, **164**.
 Oppenheimer 533.
 Oram **556**.
 Orcutt 511.
 — M. L. 350, 352, 379, 385, 387, 388, 427, **443**, **445**, **449**.
 Orlowa, S. D. 696, **709**.
 Ornstein, G. 212, **222**.
 Orpen 511.
 — L. J. J. 352, **445**.
 Ørskov, G. 621, **640**.
 Orszagh, O. **164**.
 Osborne, E. B. 410, **438**.
 Ostenfeld, H. **164**.
 — N. **164**.
 Osterfeld 140.
 Ostertag, v. 511.

 Otero 338, 362, 367, 370.
 Otto 528, 548.
 — R. 686, 689, 697, 702, 703, **708**, **712**.
 Overbeck 520.
 Owen 335, **434**.
 Oxenius 100.

 Pacault 456, **507**.
 Paetsch, B. 110, 111, 112, **164**.
 Pagel, W. 3, 4, 77, 78, 81, 83, **165**.
 Pallmann 180, **226**.
 Palmer 511.
 — C. C. 400, **445**.
 Paltrinieri, S. 348, 350, 351, **445**.
 Pandit, S. R. 336, 337, 351, **446**.
 Pankow, O. 119, **165**.
 Paracelsus 4.
 Park 140.
 Parker, F. J. 622, 626, 632, **638**, **639**.
 — Julia T. 529, 530, 535, 536, 543, 545, 546, 548, 551, **558**.
 — W. E. 372, 374, **446**.
 Parrot **616**.
 Parshall, C. J. 379, 389, **433**.
 Parzwanidse 604, **616**.
 Paschen, E. 625, **638**.
 Passet 527.
 Passini 578, **615**.
 Paterño 210.
 Patton 604, **616**.
 Paul, Th. 183, 200, **222**.
 Pauli 180, **216**.
 Pavlovitch 697, 700.
 Pearse 8.
 Peiser, J. 140, 143, **165**.
 Peitmann, A. L. 138, 139, **159**.
 Pekar 354, **446**.
 Peller, S. 41, 42, **165**.
 Pepeu 461, **511**.
 Perard 591, 594, **616**.
 Perdrau, J. R. 632, **639**.
 Pereira, C. 204, **222**.
 Peretti, E. 102, 103, 105, **165**.
 Perla 581, 588, **615**, **616**.
 Perret-Gentil, A. **165**.
 Pessoa 601, **616**.
 Petranyi, G. **157**.
 Petroff, S. A. **165**.
 Pettenkofer 7.
 Petterson 547, **558**.
 Pfab, B. 209, **222**.
 Pfaundler, M. **161**.
 Pfeffer 519.
 Pfeiffer 663.
 — H. 178, 182, 188, **222**, **223**.
 Pfeiler, W. 626, **639**.
 Phelan, E. **158**.
 Pfenninger 396.
 Pichler, F. 192, 193, **223**.

 Pick 531.
 — E. 704, **712**.
 Pietra 511.
 Pillod, B. **165**.
 Pinkerton, H. 630, **639**.
 Pilot, Isadore 536, **557**, **558**.
 Pinner 529.
 Pinto 575, 602, 604.
 Piorkowski 418.
 Pirquet, v. 24, 38, 39, 78, **157**.
 Planet 189.
 Planz, J. F. 359, **446**.
 Plastridge, W. N. 330, 331, 332, 337, 342, **446**.
 Plaut 575, **616**.
 — F. 688, 690, 702, **708**, **712**.
 Pless, L. R. 386, 395, 412, **445**.
 Plimmer 271, 279, **325**.
 Ploto, O. v. 204, **223**.
 Plotz 675, **685**.
 — H. 622, **638**.
 Pockels, W. 65, 66, **165**.
 Pöhlmann 33.
 Poehlmann 708.
 Poeplau, F. 696, **712**.
 Poetschke, P. 210, **223**.
 Pohl, G. 329, 339, **446**.
 Pohle, M. 329, 399, 402, 406, **446**.
 Poix, G. **165**.
 Poletini 478, **511**.
 Pollak 181.
 Pollard 587, **615**.
 Pomper, W. 329, 385, 386, **446**.
 Ponticaccia 511.
 Popoff, W. J. 690, **710**.
 Poppe 458, 459, 462, 476, 479, **511**.
 — K. 331, 353, 359, 362, 364, 369, 370, 372, 373, 377, 395, 396, 399, 402, 404, 405, 408, 414, 417, 424, **446**.
 Poston 479, **501**.
 — M. A. 338, 365, **430**.
 Poulsen 211, **223**.
 — V. K. **165**.
 Powell, H. M. 629, **639**.
 Powers, M. R. 417, **446**.
 Prado 601, **616**.
 Prantl 668.
 Pratt 454, **511**.
 — J. S. 365, **445**.
 Prausnitz 459, **511**.
 — C. 32, 35, **165**, 372, **446**.
 Prazmowski 648.
 Preiss 329, **446**.
 Preller 417, **446**.
 Presser, K. **712**.
 Prevost 599, 607, **614**.
 Pribram 336, 535, 537.
 — Ernst 642, 648, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 670, 671.

- Prillwitz, F. A. 377, 396, 404, 405, **446**.
 Prinzing, Friedrich 52, **165**.
 Prochazka-Prochazkova 695, **712**.
 Pröschner 547.
 Pröscholdt 340, 373, 375, 377, 379, 386, 388, 392, 400, 411, **446**, **511**.
 Proskauer 531.
 Prowazek 231, 233, 234, 235, 251, 267, 268, 269, 279, 280, 283, 285.
 — v. 603, **616**.
 Prünell **712**.
 Pshorr 428, **446**.
 Pütter 92, 100.
 Pugnani, E. 348, 351, **446**.
 Pugsley, L. J. **434**.
 Pulst 253, **325**.
 Purwin **510**.
 — P. 335, 360, 361, **443**, **444**.
- Quadflieg 165**.
 Quinlan 585, 602, **614**.
- Rachmilewicz 577, 582.
 Raddatz 364, 372, **436**, 498, **505**.
 Radmann, A. 138, **165**, 167.
 Radoslavljevič, A. **165**.
 Radvanyi 582, **616**.
 Raebiger 418, 425.
 Ramsay 454, **511**.
 Ramsin 265, 272, **325**.
 Ranke, K. E. 76, 77, 78, 79, 81.
 Rankin, A. C. 175, 188, **223**.
 Rastegaieff **619**.
 Rating, J. **165**.
 Rauchbaar, G. 335, 339, **446**.
 Rausch 127, 130, **165**.
 Rauth 259, 288, **322**.
 Rautmann 151.
 — H. 416, 425, **446**.
 Rebello 173.
 Reck 8.
 Reckzeh **165**.
 Redeker, F. 22, 26, 39, 64, 65, 73, 74, 78, 97, 100, 101, 103, 109, 116, **155**, **165**, **166**, **167**.
 Reeser, H. E. 406, **446**.
 Regendanz 573, 578, 580, 585, 587, 589, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 600, 602, **616**, **617**.
 Regenstein 296, **325**.
 Reiche 75, **166**.
 Reichel, J. 336, **446**.
 Reichenbach 264, 293, **325**.
 — H. 175, 202, **223**.
 Reichenow 591, 592, 593, 594, 595, 596, **617**.
 Reiner, R. **216**.
 Reinhardt, R. 329, 385, 386, 399, 402, **446**, **448**.
 Reinicke **511**.
 Reis, V. van der 197, **217**.
 Reisinger, L. 329, 332, 414, 416, 422, 425, **446**, **447**.
 Reitani 575, 580, 582, 586, 589, 590, **617**.
 Reiter 582, **617**, 690, 691, **712**.
 Reitler, R. 206, 207, **219**, **223**.
 Reitmann 179, 201, **225**.
 Remé, Gertrud **558**.
 Renauld-Capart, E. **157**.
 Renner, J. 193, 208, **223**.
 Reploh, H. 32, 92, 96, **166**.
 Rettger, L. F. 365, 402, 410, 427, **443**, **447**.
 Reuß 200, **216**.
 Rhoads, C. P. 633, **640**.
 Ribeyro 572, **617**.
 Richet 305, **325**.
 Richter, v. 448.
 — -Quittner, M. 205, **218**.
 Riechert, T. 705, **713**.
 Riedel, H. **166**.
 Riedmüller, L. 370, **447**.
 Rienäcker, W. 175, 200, **225**.
 Rietz 426, **447**.
 Rimpau 476, **511**.
 — W. 370, 372, **447**.
 Rinjard 496, **504**.
 — P. 357, **447**.
 Risler, J. 189, **223**.
 Rist 120.
 Rittau, M. 706, **713**.
 Ritz **325**.
 Rivers, T. M. 622, 623, 624, 626, 631, 632, 636, **638**, **639**, **640**.
 Rivière, de la 675, **685**.
 Rizzo 702, **713**.
 Robertson, M. 245, 248, **325**.
 Robinson 477, **511**.
 — M. 385, 395, 410, 412, **447**.
 Robles 567, **612**.
 Roch 454, **511**.
 Rocha Lima, da 563, 569, 570, 571, 574, **613**, **615**, **617**.
 Rodenwaldt 585, **613**.
 Rodewald, B. 102, **166**.
 Rodhain 604, **617**.
 Rödecker **168**.
 Röder 93, **166**.
 Roehl 228, 231, 244, 266, 267, 270, **325**.
 Röhmman 178.
 Römer 78, 79, 81, 145.
 Roepke 120.
 Roesle, E. 22, 23, 34, 35, 85, 86, 90, 141, **166**.
 Rohanyi, N. **434**.
 Rohonyi 399.
 Romberg, E. v. 101, 152, **166**.
 Rominger 498.
 Rondoni, P. 694, **713**.
 Rose 399, **447**.
 Rosenbach 527, 648, 663.
 Rosenberg 237, 313, 314, **326**.
 — D. 206, **223**.
 — E. 261, 267.
 Rosenblatt **509**.
 Rosenberg 549, **558**.
 Rosenfeld 82.
 — F. 24.
 — H. 704, 706, **709**.
 — S. 9, 20, 30, 31, 32, 141, **166**.
 Rosenkranz, H. 203, 210, **223**.
 Rosenow, E. C. 633, **640**.
 Rosenthal 250, 271, 279, 283, 284, 302, 308, 317, 319, 320, **325**.
 Rosin **511**.
 — H. 372, **447**.
 Roß 454, 477, **511**, **512**.
 Rost 549.
 Roth 581, **617**.
 Rothberg 670.
 Rothermund 237, 286, **325**.
 Rothschild, P. 205, **223**.
 Rotta **502**.
 Rouslacroix 526, **558**.
 Roux 687, **712**.
 — J. **166**.
 — L. 370, **447**.
 Roziès **512**.
 Rsajew 456, **512**.
 Ruddock **512**.
 Rudolf **512**.
 — J. 408, 428, **447**.
 Ruete, A. E. 175, **223**.
 Ruffer 3.
 Ruge, H. 211, **223**.
 Runnels, R. A. 378, **447**.
 Ruppel 302, **322**.
 Ruppert 396.
 Ruß **512**, 537.
 Russo 255, 263, 264, 265, 300, **326**.
 Rybeiro 604.
 Rybinski **617**.
 Ryle, John A. 526, **558**.
 Ryu Yoshiwara 586, 590, **617**.
- Sabatucci, M. 351, **430**.
 Sacegham, R. van 359, 417, **447**.
 Saceghem, van **512**.
 Sachs 120, 426, **447**.
 — H. 249, 691, 692, 693, 694, 696, 697, 698, 700, 703, 706, **708**, **714**.
 Sachweg, P. 357, 407, **447**.
 Sacorrafos, M. **166**.
 Saddington, R. S. 632, **639**.
 Sadowski 496, **512**.
 — G. L. 369, **447**.
 Sahli 576.
 Sahlmann, H. 689, **713**.
 Saita, S. 344, **447**.
 Saitta **512**.

- Salamon 695, **713**.
 Salmon 658, 667.
 Salmony, A. 196, 211, **223**.
 Salus **512**.
 — G. 174, 175, 179, **223**.
 Salvat y Navarro **512**.
 Samson 704.
 — J. W. 98, **166**.
 Sanarelli, G. 80, 81, **166**, 633, **640**.
 Sandels 163.
 Sandén, S. O. 425, **451**.
 Sander 26.
 Sandilande, L. **166**.
 Sanfilippo **501**, **512**.
 Sangiorgi **512**.
 San Martin 575, 586, **617**.
 Saphir **512**.
 Sardjito 239, 240, **325**.
 Sarti **512**.
 — C. 365, **447**.
 Sartori **512**.
 Sartorius 290, **325**.
 Sarvan, M. **164**.
 Sasano 477, **512**.
 Sassuchin 602, 604, **617**.
 Satke, O. **166**.
 Sato, K. 629, **639**.
 Savorini **506**.
 Sawtschenko 419.
 Sawyer, C. H. 398, **443**.
 Saxl, P. 171, 177, 178, 190, 191, 195, 197, 205, 210, **223**.
 — Paul 536, **557**.
 Scala, A. 196, **225**.
 Scarzella, M. **166**.
 Schade, H. 188, **223**.
 Schadee van der Does 206, **223**.
 Schäffer 140, 145.
 Schaffler **512**.
 Schaudinn, F. 578, 661, 687, **713**.
 Scheele, L. 632, **639**.
 Scheer, van der 691, **711**.
 Scheller, H. 703, **713**.
 Schemitz, R. **166**.
 Schenk, F. 210, **223**.
 Scherer 119.
 Schereschewsky, J. 692, **710**.
 Schering 691.
 Scherman, R. 64, 93, **166**.
 Schermer 674, **685**.
 — S. 412, 414, 416, 424, **447**.
 Schick, F. 210, **224**.
 Schill 175, **224**.
 Schilling 267, 285, **325**, 339, **447**, **512**.
 — Cl. 575, **617**.
 — V. 575, 578, 582, 586, 592, 596, 597, 598, 607, 608, 609, **617**.
 Schin **617**.
 Schittenhelm 38, 41, 462, 464, 465, 466, 469, 470, 471, 475, 479, 480, 490, 493, **512**, 586.
 Schittenhelm, A. 365, **447**.
 Schlathölter, W. 407, **447**.
 Schlee, H. **224**.
 Schlegel, M. 331, **447**.
 Schlesinger, M. 625, 629, **638**, **639**.
 Schlichting 369.
 Schlingmann **506**.
 Schlrif 362.
 Schloßberger 251, 283, **325**.
 — H. 175, 178, 210, **224**.
 Schloßmann 491, **512**.
 — A. **158**, **161**, **165**, **168**.
 — K. 369, 373, **447**.
 Schlotthauer, Carl F. 397, 405, 406, **447**.
 Schmidt 99, 428, **448**, 689, 692.
 — H. 92, 96, **166**, 189, **224**.
 — Hans 590, **619**.
 — J. 354, 417, **448**.
 — L. 202, **224**.
 — O. 208, **224**.
 — P. **166**.
 — R. 209.
 Schmidt-Schleicher, H. 692, **713**.
 Schmitt, W. 705, **708**, **713**.
 Schmitt-Grandhomme, E. 114, 115, 116, **166**.
 Schmörer 359.
 Schnabel 305, 306, 307, **325**.
 — A. 171, 199, 203, **224**.
 Schneider 520.
 Schneider - San Román 457, **512**.
 Schnitzer, R. 227, 237, 242, 243, 245, 248, 250, 253, 259, 262, 265, 267, 272, 275, 276, 279, 280, 281, 282, 284, 299, 310, 313, 314, 315, 316, **325**, **326**.
 Schnürer, J. 356, 371, 396, 397, 404, 408, **448**.
 Schnyder 77.
 Schoeller, W. 193, **224**.
 Schöttler 365, **448**.
 Scholz, Harry **166**.
 Schoop 650.
 — G. 357, 399, **448**.
 Schottmüller 462, **512**, 669 670.
 — H. 374, **448**.
 Schreiber 416, 418, 421.
 — O. 408.
 Schreus, H. Th. **224**.
 Schroeder, E. C. 329, 331, 339, 352, 353, 365, 367, 373, 377, 378, 410, 412, 416, 425, **444**, **448**.
 Schröter 661, 662, 668, 670, **685**.
 Schrötter, v. 520.
 Schubert 428, **448**, **512**.
 Schuchardt, E. **166**.
 Schucht 687, **713**.
 Schüffner 610, **618**.
 Schütz, F. 138, **167**.
 Schütze 670.
 Schultz 342, 519.
 Schultze 549.
 Schultze-Rhonhof, K. 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121.
 Schulz 329.
 — W. 399, 405, 408, **448**.
 Schulze, F. O. 690, 691, **711**.
 Schumacher, J. 197, 198, 200, **224**.
 Schumacker 582, **618**.
 Schumann 369, 376, 377, 379, 399, 402, 403, 412, 414, 415, 416, 423, 425, 428, **448**, 493, **512**.
 — P. 448.
 Schwartz 78, 79, 84, **154**, **167**.
 Schwartzmann 537.
 Schwarz 210, **224**, 584, 585, **618**.
 — M. 373, **448**.
 Schwebel 531.
 Schweizer, P. 204, 207.
 Schwendener, S. **221**.
 Schwers, H. **167**.
 Schwetas 36, 107, **167**.
 Schwetz **618**.
 Sciarra, O. 690, 692, 698, 699, **713**, **714**.
 Scippersj, C. **167**.
 Scott **512**.
 — H. H. **167**.
 — W. C. 372, **448**.
 Scozzafava 459, **512**.
 Sdrozdowski 456, 457, **506**, **512**.
 Seddon, H. R. 367, 385, 415, 417, **448**.
 Sedgwick 454, **509**, **512**.
 — J. P. 363, 365, **442**, **448**.
 Seer 210, **224**.
 Sega **512**.
 Segall, E. 191, 205, **219**.
 Segre 474, 482, **513**.
 Seifert 669.
 Seiffert 259, 289, 314, **326**, 563, 590, **613**, **619**.
 — E. 167.
 — W. 197, **218**, **224**.
 Seitz, R. P. **157**.
 Seligmann 416.
 Selke, R. 123, 124.
 Sell 134, 135.
 Sellards 561, **611**, **618**.
 Sellheim 119.
 Selter 78, 145, **167**.
 Sensenich 372.
 Serafimo 705, **714**.
 Sergent, E. **167**.
 Serio 474, **513**.
 Severi 351.
 Severin 475, 480, **513**.
 Shannon 574, **616**, **618**.
 Shaw 460, 481, **513**, 673.

- Shaw, E. B. 329, 339, 352, **436**, 444.
 Sheather **513**.
 — A. L. 365, 402, 410, 425, **443**, **449**.
 Shepard, W. P. **167**.
 Shibley, G. S. **639**.
 Shiga 229, 260, 261, 292, 293, 307, **322**, **323**, **326**, 478, 673.
 — A. 201, **224**.
 Shirakawa 705, 706, **709**.
 Shousha 604, **618**.
 Sierakowski 697, 700.
 Siberstein **513**.
 Siebeneicher 185.
 Siebenlicher 211.
 Siegmund 586.
 Sieke 205.
 Sieveking, G. H. **167**.
 Silber, L. 692, 714.
 Silberschmidt, W. **167**.
 Silberstein 245, 248, 250, 253, 267, 279, 280, 284, 285, 314, 315, 316, 320, **326**, 336.
 Simms 689.
 — B. T. 365, 371, 410, 412, **449**.
 Simon 109, 110, **167**, **505**.
 Simonetti 477, **513**.
 Simpson 459, 463, 479, 480, **513**.
 — W. M. 364, 365, **449**.
 Singer 207, 491, **513**, 582, **618**.
 Sinton 577, **618**.
 Sjoerslev 454, 455, **513**.
 — N. 372, **449**.
 Skareč 477, **513**.
 Skellet 453.
 Sladden **515**.
 Slanetz 341, 348, **443**, 478, **501**.
 Sluyters 263, 297, **324**.
 Slyke, S. L. van 377, **449**.
 Smillie, E. W. 399, **449**.
 — W. G. 633, 640.
 Smirnov, O. 185, **224**.
 Smith 3, 8, 329, 330, 334, 379, 385, 387, 388, 398, 405, 416, 417, 418, 423, 484, **513**.
 — L. H. **440**.
 — Th. 353, 354, 377, 427, **449**, 668.
 — W. V. **437**.
 Sobernheim 295, 416.
 Söderström, Hj. **167**.
 Söllner, K. 181, 195, 204, **218**.
 Söntgen 385, 392, **435**.
 Sörensen 337.
 Soewandi **618**.
 Solis-Cohen 258, 302, **322**.
 Solitermann 580, **613**.
 Sollier **505**.
 Solowieff 526.
 Sonnenfeld, A. 88, **169**.
 Sordelli 700, 702.
 — A. 178, 188, **226**.
 Sorge 578, **618**.
 Sorina 575, **618**.
 Sormani 688, 714.
 Spät, W. 178, 210, **224**.
 Spallart 180.
 Spengler 370, **449**, 459, **513**.
 Spiro, K. 179, 181, 184, 188, 190, 191, 193, 198, **224**.
 Spitzer 178.
 Spray, R. S. 330, **434**.
 Ssuschkowa, E. G. 691, **710**.
 Staehelin 211.
 Stafseth, M. J. 334, **449**.
 Standenath 586.
 Standfuß, R. **685**.
 Stang **443**.
 Stark, N. 198, **215**.
 Starr, L. E. 399, 412, **449**.
 Staub, A. 635, **640**.
 Stazzi 399, 402, **449**.
 Steigel-Kazal, D. **167**.
 Stein 302, **513**.
 — G. 190, 210, **224**.
 Steiner 459.
 Steinert 460, 476, **511**, **513**.
 — K. 369, 370, 372, **447**, **449**.
 Steinhardt, E. 622, **638**.
 Steinmeyer, O. 110, 111, 112, **167**.
 Stepp **513**.
 Stern, Kurt G. 205, **221**, **224**.
 — Marg. 696, **714**.
 Stevens, Franklin 535, **558**.
 Stewart, F. W. 633, **640**.
 Stieckdorn 421, 425, **449**.
 — W. **224**.
 Stihl, H. 370, **447**.
 Stockman, S. 385, 399, 408, 425, 428, **443**, **449**.
 Stockmann 332, 339.
 Stodel 189, **217**.
 Stolz 481, **513**.
 — J. 367, **449**.
 Stolze 536.
 Stolzová-Sutorisová, M. 367, **449**, 481, **513**.
 Stransky, E. 65, **167**.
 Straßburger, J. 105, **167**.
 Strauß, I. 634, **640**.
 Streck, A. 196, 213, **224**.
 Stempel 708.
 Stresow **513**.
 Streuli 575, **618**.
 Stribolt 329, 332, 334, 454.
 Stroem 408.
 Strom, Axel C. S. **449**.
 Strong 560, 561, 562, 569, 570, 571, 572, 574, **618**.
 Strouse **513**.
 Stubbs, E. L. 402, **432**.
 Stuber 464, 472, 473.
 Subotnik, A. 350, **449**.
 Süpfle, K. 171, 178, 188, 189, 197, 202, **224**, **225**.
 Sukennikov, V. **167**.
 Sundbärg, G. 9, 14, 15, **167**.
 Suzuki, S. **449**.
 Svedberg, Th. 189, **225**.
 Sviba, St. 354, **450**.
 Swerbejew, N. Th. 705, **713**.
 Swieten, van 4.
 Sydenham 7.
 Sylvius 4, 5.
 Szezy 704, **714**.
 Szymanowski **506**.
 — Z. 336, **436**.
 Takami 521.
 Takata 705, **714**.
 Takita 419.
 Taliaferro 575, 578, 585, 586, 587, **611**, **618**.
 Tammann, G. 175, 200, **225**.
 Taniguchi 689, **714**.
 Tanon **513**.
 Tapia 477, **513**.
 Tartakowsky 602, 603, 605, **618**.
 Tauchert, K. 174, 175, 202, **225**.
 Taylor, M. H. **167**.
 Teichmann 285, **322**.
 — R. 423, 425, **452**.
 Teleky, L. 10, 49, 52, 59, 158, **165**, **168**.
 Tepacio, T. **639**.
 Terni 529.
 Theiler, M. 630, **639**.
 Thiele, H. 172, **225**.
 Thompson, R. R. **434**.
 — W. J. **168**.
 Thomsen 496, **501**, **513**.
 — A. 329, 331, 353, 365, 369, 370, 371, 373, 383, 390, 398, 400, 402, 406, 410, 413, 417, 424, 428, **430**, **439**, **450**.
 Thomson 603, **618**.
 Thorbjörnsen, S. 332, **450**.
 Thorbun **162**.
 Thorfinn **513**.
 — E. 365, **450**.
 Thornton 254.
 Thorp 386, 428, **506**.
 — Frank, jr. **437**.
 Thurzo, v. 704, **714**.
 Tieghem, van 648.
 Tilden 574, **616**.
 Tillet, W. S. 631, **639**.
 Tilli, P. **168**.
 Timmermann **613**.
 Tinozzi 583, **613**.
 Tinti, M. 351, **450**.
 Titze 414, **450**.
 — C. 626, **639**.

- Tobler 211, **225**, 364, **450**,
 498, **513**.
 Todd 271, **324**, 635.
 — A. T. 338, 372, **450**.
 Todoroff, A. 399, 433.
 Töpfer 695, **714**.
 Toni, de 662.
 Toomey, John A. **558**.
 Topacio 631.
 Torikata 692, **708**.
 Torp 494.
 Torres **513**.
 Torrey **507**.
 Torstenson **513**, **514**.
 Towne 633.
 Townsend 572, 573, 574, **618**.
 Trambusti 291, 295, **326**.
 Tramontano 474, **514**.
 Traube 185.
 — Mengarini, M. 196, 204,
225.
 Traum 454, **510**.
 — J. 330, 370, 377, 379, 412,
 414, **438**, **439**, **445**, **450**.
 Trebitsch, H. 190, 210, **217**,
218, **224**, **225**.
 Trentini **514**.
 Trevisan 648, 662, 663.
 Trinchera 328, 355, **450**.
 Trinidad, A. **168**.
 Trolldenier, H. 329, 355, 396,
 399, 402, 405, 408, 414,
 416, 422, 427, **450**.
 Türkheim, H. 172, 175, 210,
225.
 Tüxen, P. 359, **450**.
 Tullberg, K. 382, **450**.
 Tugendreich 255, 263, 264,
 265, 300, **326**.
 Tunnicliff, E. A. 358, **437**.
 — R. 635, **640**.
 Turán **514**.
 Turgin 457, **514**.
 Turner **168**.
 Tweed, R. L. 386, 389, **450**.
 Tyler 573, 574, **615**, **616**.
 Tyrode 622, 623, 634.
 Tyzzer 561, **618**.
 Ubertini, Br. 350, **450**.
 Uemura 522, 539.
 Uffelmann, J. 210, **225**.
 Uglow, V. 212, **225**.
 Uhlenthuth 85, 145, 151, **168**,
217, **225**, 240, **430**, **443**,
452, 590, **619**, **685**.
 Ukil, A. C. **168**.
 Ulrich 297, **322**.
 Ulrici, H. 93, **168**.
 Unger, H. 189, **225**.
 Uranov, A. 331, 358, **450**.
 Urbach 476, 479, **514**.
 — E. 370, 408, **450**.
 Ushinsky 531.
 Ustupnyi, D. 350, **449**.
 Vaindrach, G. 188, **225**.
 Valdigué, A. 188, 205, **225**.
 Valenti 478, **514**.
 — E. 351, **450**.
 Vallée **502**.
 — K. 378, **431**.
 Vanni **514**.
 Varga, V. v. 582, **619**.
 Varrier-Jones, B. C. 131, **168**.
 Vas 491, **514**.
 Vasile **514**.
 — B. 350, **451**.
 Vasiliiu **619**.
 Vassiliadis 575, 590, 596, 598,
 599, 607, **611**, **619**.
 Vaucel 592, **614**, **619**.
 Vayda, L. **168**.
 Vecchi, de **619**.
 Vecki, M. 352, **436**.
 Vedder **619**.
 Vegni **514**.
 Veiel 548.
 Veilchenblau 368, 369, 370,
451, 459, **514**.
 Velde, van der 529, 534, 550.
 Vercellana 478, 483, **514**.
 — G. 351, 352, 378, **451**.
 Vernes 697, 700, **714**.
 Vernoni 454, 480, **509**, **514**.
 — G. 350, **443**.
 Verschuer, K. v. **157**.
 — O. v. 72, 73, **168**.
 Verzar 582, **612**.
 Vidal **514**.
 — J. 351, **451**.
 Vierordt, H. 4.
 Vignati 199, 203.
 Vincent 210, **225**.
 Violle 481, **514**.
 — H. 367, **451**.
 — P. L. **225**.
 Virchow, Rudolf 3, 4, **168**.
 Virgilio, S. 351, **451**.
 Virgillo 459, **514**.
 Visentini 603, **619**.
 Viviani 454, **514**.
 — R. 331, 370, **451**.
 Voegtlin 230, 236, 240, 243,
 252, 276, 307, 308, 309,
 316, 317, **326**.
 — C. 208, **225**.
 Vogelsang 491, **514**.
 — Th. M. 363, **451**.
 Voigt, J. 175, 182, 189, **225**.
 Voldrich 529.
 Volkmar 25, 26, **164**.
 Vollmann 56.
 Vos, B. H. **168**.
 Voskressenski 330, 359, **452**.
 Vuillemin 661.
 Wainwright **514**.
 — Sch. 364, **451**.
 Walbum, L. 198, 205, **225**.
 Waldenburg, L. 3, 4, **168**.
 Wall, Sven 329, 354, 356, 377,
 378, 385, 399, 402, 404,
 423, 425, 426, **451**.
 Wallgren, A. 110, 144, 145,
168.
 Walter **166**.
 Walton, S. T. 350, 351, **451**.
 Ward, H. K. 694, **709**.
 Warner 459, **512**, **514**.
 Warren, S. H. 372, 373, **433**.
 Wassermann **268**.
 — August von 687, 688, 689,
 690, 691, 742, **711**, **714**.
 Watkins **514**.
 Watson 626.
 Watter 108.
 Wayson, N. E. 633, **640**.
 Weber, G. **163**.
 Wechsberg 530, 531, 532, 534,
 535, 537, 543, 548, 549,
 550.
 Wedemann 480, **515**.
 — W. 334, 339, 340, 341, 375,
452.
 Weeter, H. 399, **451**.
 Weichardt 530, 549.
 — W. 189, **225**.
 Weichinger, W. **226**.
 Weichlein 425.
 Weidmann, G. **168**.
 Weidner **514**.
 — R. 372, **451**.
 Weigl, R. 629, **639**.
 Weigmann 46, 461, 464, 476,
 477, 478, 479, 481, 491,
 497, 498, **514**, **515**.
 — F. 341, 342, 350, 351, 352,
 353, 362, 364, 367, 369,
 370, 372, 373, **451**.
 Weil 475, 689.
 — A. J. **713**.
 — E. **714**.
 Weinberg 57, 61, 62, 63, 66,
 116, 120, **168**.
 Weintraub, A. 704; **712**.
 Weisbach, W. 686, 689, **708**.
 Weise 107.
 Weiske, G. 373, **444**.
 Weiss 575, **611**, **615**.
 Weissenbach, R. J. 692, **714**.
 Weissfeiler, J. 133, 141, 142,
168.
 Weissmann 26.
 Weleminsky, Fr. **168**.
 Welsch, M. F. 362, **451**.
 Welsh **515**.
 Weltmann, O. 175, 178, **226**.
 Wendt 480, **515**.
 Wenyon 607, **619**.
 Werbitzki 245, **326**.
 Werner 563, 569, 570, 572,
 573, **615**, **619**.
 Wernicke, R. 178, 180, 181,
 184, 187, 188, **226**.

- Westergreen 467, 468, 469,
470, 471, 472, 473.
Wetzel, H. 398, 451.
Weyrauch 515.
— F. 708.
Wheeler 633.
White 547, 670, 671, 672, 673,
675, 685.
— G. C. 365, 402, 410, 447.
Wichels 362, 364, 509.
Wiegner 194.
Wiegner 180, 226.
Wieland, H. 200, 226.
Wiewirowski 105, 107, 168.
Wiggers, Hazel 539, 556.
Wigmore 479.
— J. B. A. 338, 443.
Wildermann, E. de 685.
Williams 515, 711.
— W. L. 356, 367, 451.
Williamson 364, 451, 498, 515.
Willis 613.
Willmussen 355.
Wills 587, 619.
Wilson 476, 515.
— G. S. 334, 336, 337, 350,
351, 446, 451.
Wiltschke 480, 515.
— Fr. 370, 452.
Wimmenau 168.
Wimmenauer 110.
Winkler 494.
— M. 329, 373, 377, 378, 379,
383, 385, 386, 390, 452.
— W. F. 689, 712.
Winogradsky 661.
Winslow 642, 670, 674.
Winter, G. 118, 169.
Wirth 408, 443.
Wishart 515.
Wiskott, Z. 65, 169.
Wisnicky, W. 396, 429, 452.
Witebsky, E. 694, 696, 697,
700, 703, 713.
Witte 479, 483, 515.
— J. 353, 402, 405, 407, 452.
Wöber, A. 192, 193, 223.
Wohllwill 474, 484, 485, 489,
490, 515.
Wolbach, S. B. 629, 639.
Wolf, K. 172, 225.
Wolff 263, 297, 324, 547.
— Eisner 430.
— G. 16, 17, 22, 23, 42, 43,
44, 47, 49, 50, 51, 52, 53,
54, 56, 60, 74, 75, 81, 82,
84, 85, 86, 153, 159, 169.
— L. K. 529, 558.
Wollmann 206, 207.
— E. 226.
— S. 226.
Wolter 499, 515.
— F. 7, 169.
Wolters 414.
Wood, W. B. 169.
Woodhead 355.
Woodruff, C. E. 637, 640.
Woolpert, W. E. 539, 556.
Word, E. 169.
Wright 256, 321, 323, 419, 452,
547.
Wroblewski, W. 621, 640.
Wrublewsky 603, 619.
Wüllenweber 704, 710.
Würtzen, C. H. 107, 108, 169.
Wu Lien Teh 601, 604, 606,
619.
Wurm, H. 169.
Wurtz 519.
Wyler 697, 699, 700, 702, 703.
Yakimoff 602, 604, 619.
Yokota 259, 261, 265, 293, 326.
Yorke, Warrington 236, 239,
243, 246, 248, 270, 272,
273, 274, 277, 326.
Yoshiwhara, Ryu 586, 590.
Zach 454, 515.
— E. 369, 452.
Zacks, D. 169.
Zadek, J. 58, 59, 88, 169.
Zamnit 515.
Zanzucchi 478, 515.
— A. 351, 417, 434.
Zdrodowski 330, 359, 452,
515.
Zeiss 269.
Zeissler, J. 688, 708.
Zeller 151, 453, 515.
— H. 329, 334, 335, 339, 340,
342, 343, 348, 349, 350,
351, 352, 353, 369, 371,
372, 375, 385, 386, 396,
397, 399, 400, 402, 408,
414, 415, 424, 425, 426,
452.
Zeitlin, S. 109, 169.
Zerner, E. 204, 226.
Ziegler 266, 292, 297, 302,
326.
— M. 414, 416, 423, 425, 452.
Ziemann 479, 585, 619.
Zimmer, J. 175, 210, 224,
226.
Zimmermann 240.
Zinsser, H. 629, 639.
Zobell, C. E. 335, 336, 348,
452.
Zopf 520, 662, 670, 672, 674,
685.
Zuccola 474, 515.
Zühdi, M. 691, 705, 709, 714.
Zuelzer 601, 604, 619.
Zurukzogu, St. 135, 169.
Zweifel, E. 224.
Zwick 329, 334, 335, 339, 340,
341, 353, 354, 372, 375,
397, 399, 400, 402, 408,
414, 416, 418, 424, 425,
426, 427, 428, 452, 453,
480, 515.

- Arvicola arvalis*, Bartonellen bei 601.
 Arzneifeste Kokken 296.
 — Ruhramöben 287.
 — Tuberkelbacillen 302.
 Arzneifestigkeit der Bakterien, Analyse 253, 258.
 — — Dauer 265.
 — — Erlöschen der 249.
 — — Wesen 263.
 — von Protozoen 230.
 — spezifische, der pathogenen Mikroorganismen 227 f.
 Arzneifestigung, Technik 254.
 Arzneiüberempfindlichkeit von Mikroorganismen 305.
Asalmonia 674.
Atoxyl 229.
 Atoxylfestigung von Trypanosomen 231, 270, 271.
Aureus-Staphylokokken, Plasmakoagulierung durch 521.
 Austauschadsorption 198.
 Autoantikörper bei Syphilisinfektion 689.
 Aviditätsbegriff 241.
 Azofarbstoffe, Trypanosomenfestigkeit gegen 268.
Azotobacter BEIJERINCK 662.

Babesia canis 594.
 Bacillaceae FISCHER 664.
 Bacillenstreuer 33.
 — Zunahme der 145.
Bacillulomycetales PRIBRAM 664.
Bacillus alcalifaciens 670.
 — COHN 648.
 Bacteriaceae COHN 662.
Bacteriomycetales PRIBRAM 663.
Bacterium abortus BANG 328, 329.
 — — bei Menschen 455.
 — — Pathogenität 480.
 — — Virulenzabschwächung durch Tierpassagen 482.
 — — Züchtung 479.
 — — bovis (BANG) 453.
 — — brslaviense 668.
 — COHN 659.
 — coli, oligodynamische Metallwirkung auf 203.
 — EHRENBURG 648, 667.
 — enteritidis GÄRTNER 668.
 — mastitidis 650.
 — melitense 329.
 — ovinum 650.
 — paratyphi 669.
 — Salmonella 667, 670.
 Badewasserdesinfektion mit Katadynsand 212.
 Bakterien, Arzneifestigkeit von 253, 263, 265.
 — Arzneiüberempfindlichkeit von 305.
 — biologische Merkmale 655.
 — chromopare 519.
 — Gattungstrennung durch biologische Merkmale 656.
 — Resistenz gegen oligodynamische Metalleinflüsse 201.
 — morphologische Merkmale 655.
 — serologische Merkmale 658.
 — gegenwärtiger Stand der Systematik und Benennung der 641 f.
 — Systematik der 652.
 Bakterienabsterben in destilliertem Wasser 174.
 Bakterienabtötung durch Metalle 203.
 Bakterienklassifizierung 643.
 Bakterienstämme, serumfeste 302.
 Bakteriologie, Anwendung nomenklatorischer Grundsätze 666.
 — gruppentrennende Merkmale 654.
 — Nomenklaturregeln und Systematik 642, 643.
 — System PRIBRAMS 660.
 — Typenspecies 658.
 Bakteriophagen, Metallionenwirkung auf 207.
 Ballungsreaktion bei BANGscher Krankheit 406.
 BANG-Bakterium, Kontaktinfektion vom Tier auf Menschen 363.
 BANG-Bakterien-Nachweis im Blut 337.
 — — -Wachstum der 333.
 — — -Widerstandsfähigkeit 339.
 BANG-Infektion, Desinfektionsmittel 480.
 — — experimentelle 481.
 — — Klinik 460.
 — — und Maltafieber 458.
 — — Übertragung per os 366.
 — — des Menschen 362, 453 f.
 — — — Agglutination 476.
 — — — Allergiereaktionen 479, 498.
 — — — Alter und Geschlecht 363, 497.
 — — — Behandlung 479.
 — — — in Deutschland 492.
 — — — Diagnose 476.
 — — — Epidemiologie 490.
 — — — Inkubationszeit 461.
 BANG-Infektion des Menschen Komplementbindungsreaktion 477.
 — — — Komplikationen 462.
 — — — Krankheitsbild 462.
 — — — pathologische Anatomie 480, 484.
 — — — serologische Reaktionen 476.
 — — — Symptome 461.
 — — — Verteilung auf Berufe 369, 496.
 — — — — nach Jahreszeiten 498.
 — — — wellenartiges Fieber 462.
 — — der Rinder, hygienische Maßnahmen 408, 411, 413.
 — — Verseuchung der Rinderbestände 493.
 BANGsche Krankheit 328.
 — — Dialysierverfahren nach ABDERHALDEN 406.
 — — Intracutanreaktion 408.
 — — Konglutination 406.
 — — Lipoidbindungsreaktion 407.
 — — Präcipitation 406.
 — — thermische Reaktion 408.
 — — Verhütungsmaßnahmen der Übertragung durch Milch 393.
 — — des Menschen, Haustiere als Infektionsquelle 370.
 — — bei Rindern, Bekämpfung der 395.
 BANGsches Bacterium, Ausscheidung durch Kühe mit der Milch 376.
 — — Ausscheidungsdauer bei Kühen 378.
 — — neuester Stand der Forschung über 327 f.
 — — Haltbarkeitsdauer in Milch 374.
 — — Infektionswege 365.
 — — Kontaktinfektion des Menschen 370, 371.
Bartonella bacilliformis 561, 563.
 — canis KIKUTH 591.
 — glis glis 601.
 — muris M. MAYER 575.
 — musculus 596.
 — Übertragungsversuche 579.
 — opossum 600.

- Bartonella renarum* 601, 604.
— Rocha Lima 604.
Bartonellen beim Eichhörnchen 600.
— bei ostasiatischen Nagetieren 601.
— und verwandte Parasiten 559f.
Bartonellenanämie, Therapie 589.
Bartonelleninfektion, immunbiologische Studien 580.
„Bayer 205“, Festigung von Nagana PROWAZEK gegen 235.
Begeißelung der Bakterien 655.
Belgien, Tuberkulosesterblichkeit 12, 50.
Besalmonia 674.
Beutelratten, Bartonellen bei 600.
Bezeichnungsweise der Pflanzengruppen 648.
Blutbild bei abortusinfizierten Kühen 356.
— bei BANG-Infektion des Menschen 465.
Blut- und Milchtiter bei BANG-Bakterienausscheidung der Kühe 389.
Blutplättchenvermehrung bei Bartonellenanämie 577.
Bodenverhältnisse und Tuberkulose 6.
Botulinoideae PRIBRAM 664.
Bovisbrucellosis 328.
Brandmaus, Bartonellen der 601.
Brechweinstein, Festigung von Trypanosomen gegen 270, 277, 279.
Brechweinsteinentgiftung durch Kaliumhexatantalat 318.
Brucella abortus (BANG) 300, 453, 662.
— — infizierte Tiere als Infektionsquelle des Menschen 371.
— — Pathogenität 353.
— — melitensis 329, 330, 459.
— — bovis, caprae, suis, Morphologie 332.
— suis 331, 358.
— — infizierte Tiere als Infektionsquelle für Menschen 371.
— Typentrennung mittels Agglutination 350.
Brucellabakterien, Biologie 333.
Brucellaformen, Einfluß von Farbzusätzen auf das Wachstum 344.
— Unterscheidung der 341.
- Brucellastämme, Typentrennung durch Präcipitation 351.
Butter, BANGsche Bakterien in 375, 376.
- Campherfeste Pneumokokken 302.
Carboxydomona ORLA-JENSEN 661.
CARIONSches Fieber 562.
Cesalmonia 674.
Chaulmoograölester bei Oroyafieber 573.
Chemoadsorption 198.
Chemoceptorentheorie 242.
Chemotherapeutica, Trypanosomenfestigkeit gegenüber 273.
Chinaalkaloide, Trypanosomenfestigung gegen 283.
Chinin und Hydrocuprein-Festigkeit von Pneumokokken 262.
Chininfeste Typhus- und Paratyphusstäme 289.
Chinolinfeste Trypanosomenstäme 283.
Chlamydotrichaceae 666.
Cholera bacillen, serumfeste 304.
Cholera stämme, farbstoffeste 292.
Cholera vibrionen, Festigkeit gegen Triphenylmethanfarbstoffe 263.
Chromobacterium BERGONZONI 648.
Citocholreaktion bei Syphilis 697.
Citireus-Staphylokokken 529.
Clostridiaceae HELLER 664.
Clostridium PRAZMOWSKI 648.
Colibacillen, Festigkeit gegen Triphenylmethanfarbstoffe 263.
Coligruppe, Empfindlichkeit gegen oligodynamische Metallwirkung 202.
Colistämme, farbstoffeste 290.
Colistamm, carbolfester 288.
Collargol bei BANG-Infektion 479.
Colorimetrischer Silbernachweis 181.
Common cold virus cultivation in vitro 628.
Conjunctiva als Infektionsweg für Abortusbacillen 367.
Corynebakterien 658.
Corynebacterium diphtheriae 665.
— LEHMANN-NEUMANN 665.
Cricetus griseus formatus, Bartonellen bei 601.
- Cristispiraceae PRIBRAM 661.
Cultivation of filterable virus in vitro 620.
— of vaccinia virus in vitro 622, 623.
- DAMMANN-FREESERscher Bacillus der Schafmastitis 650.
Desmobacteriales PRIBRAM 666.
Dialister BERGEY 663.
Dialistera variabilis (DISTASO) 663.
Dialysierbarkeit oligodynamischer Lösungen 182.
Didelphys didelphys, Bartonellen bei 600.
Diphtherietoxinentgiftung durch Kupfer 204.
Disposition zur Tuberkulose 8.
Durchsuchungsproblem der Tuberkulose 39.
- Eberthella BUCHANAN 662.
Ehe und Tuberkulose 114.
Eichhörnchen, Bartonellen bei 600.
Eiweißgerinnung, Einfluß von Silber auf 206.
Eiweißlösungen, Metallwirkungen auf 205.
Ektrosan 383, 418.
Elektrotitrimetrische Methode des Silbernachweises 180.
Elementary bodies in vaccinia culture 625.
Encapsulatea PRIBRAM 662.
Encephalitis lethargica, Viruszüchtung 634.
Endokarditis durch Staphylokokken 525.
Endometritis bei Rindern durch BANG-Infektion 354.
Endosporen 655.
England, Tuberkulosesterblichkeit 12, 16, 50.
Enten, BANG-Infektion der 360.
Entozoon, Einfluß auf Brucellastämme 345.
Eperythrozoon coccoides 596.
— Noguchi 592.
Erdmaus, Grahamella microti bei der 603.
Erkältungsvirus-Kultivierung in vitro 628.
Erysipelothrix ROSENBACH 665.
Erythrobaillus FORTINEAU 648.

- Erythrocyteneinschlüsse bei Anaemia pseudoleucæmica infantum 610.
 Erythrokonten bei perniziöser Anämie des Menschen 607.
 Escherichia CASTELLANI 662.
 Esox lucius, Bartonellen bei 602.
 Eubacteria SCHRÖTER 661.
 Eucupin, Festigung von Bakterien gegen 260.
 Exanthem bei Oroyafieber 561.
- Faeces, BANG-Bakteriennachweis in 338.
 Farbige, Tuberkulose unter 79, 80.
 Farbstoffeste Stämme 290.
 Fasane, BANG-Infektion bei 360.
 Febris undulans BRUCE 462.
 Feldmaus, Bartonellen der 601.
 — Grahamella musculi bei der 603.
 Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken 516 f.
 Fermentschädigung durch Kupfer und Silber 205.
 Festigkeitsquotient von Trypanosomen gegen Chemotherapeutica 274.
 Fettzersezung durch Staphylokokken 524.
 Fieber, undulierendes 328.
 — — bei Kindern 364.
 Filterable virusses, in vitro cultivation of 620.
 Fische, oligodynamische Metallwirkung auf 204.
 Fleckfiebersviruszüchtung in vitro 629.
 Fledermaus, Grahamellen der 603.
 Flockungsmethoden bei Syphilis 688, 692.
 Flöhe, Überträger der Bartonellen 596.
 Foot and mouth disease virus cultivation in vitro 626.
 FORSSMANN'Sches Antigen 689.
 Fowl plaque virus cultivation in vitro 635.
 Fowl pox virus cultivation 626.
 Frankfurter Tuberkulosefürsorgesystem 100.
 Frankreich, Tuberkulosesterblichkeit 50.
 Frösche, Erythrocyteneinschlüsse bei 602.
 Fuchsineinfluß auf Brucelliformen 345.
 Fütterungsinfektion mit Abortusbacillen 366.
- Fulmargin bei BANG-Infektion 479.
 Furunkel durch Staphylokokken 526.
- Gänse, BANG-Infektion der 360.
 Gartenbilch, Grahamella Francai beim 603.
 Gattungsname 649.
 Geflügel, BANG-Infektion beim 360.
 Geflügelpestviruszüchtung in vitro 635.
 Geflügelpockenvirus-Kultivierung in vitro 626.
 Gelatineverflüssigung durch Staphylokokken 527.
 Gelbfiebersvirus-Züchtung in vitro 630.
 Gelenkentzündungen durch Staphylokokken 525.
 Gelenkerkrankungen bei BANG-Infektion 463, 474.
 Gentianavioletteinfluß auf Brucelliformen 344.
 Germanin, Trypanosomenfestigung gegen 268.
 Germaninfestigkeit der Nagana PROWAZEK 269.
 Gesalmonia 674.
 Gesamtsterblichkeit, Einfluß der Tuberkulose auf 62.
 Giftstoffe der Staphylokokken 516.
 Glasaktivierung 195.
 Glis glis, Bartonellen bei 601.
 Gold, baktericide Eigenschaft des 186.
 Goldfeste Recurrensspirochäten 287.
 Goldfeste Streptokokken 300.
 Goldgefestigter Trypanosomenstamm 283.
 Goldsolreaktion des Liquors 704.
 Grahamella muris 603.
 Grahamella talpae 602, 603.
 Grahamellaarten 603.
 Grahamellen 601, 602,
 Grahamia alactagae Tartakowsky 604.
 — Dschunkowskii 603.
 Grahamellenzüchtung 606.
 Granuloma pyogenicum durch Staphylokokken 526.
 Gravimetrische Methode des Silbernachweises 181,
 Greisentuberkulose 126.
 Gruppeneinteilung der Staphylokokken 518.
 GUARNIERISCHE Körperchen 637.
 Gyromorpha musculi 596.
- Haematopinus piliferus 596.
 — spinulosus 589.
 Hämoglobulinurie bei Ratten nach Milzexstirpation 575.
 Hämolyse durch Metallsalze 206.
 Hämolysin, spezifisches 530.
 Hamster, Grahamella Dudtschenkoi beim 603.
 Hamsterbartonellen 601.
 Haptene 689.
 Harn, BADG-Bakterienzüchtung aus 338.
 Hausratte, Grahamella acodoni bei der 603.
 Haut als Infektionspforte für Abortusbacillen 367.
 Hauterscheinungen bei BANG-Infektion 463.
 Hautgift in Staphylokokkenfiltraten 535.
 Hecht, Bartonellen beim 602.
 Hemiderma brevicauda, Erythrocyteneinschlüsse bei 602.
 Hemmungseffekte, chemische 307.
 Hemmungstoffe, Wirkung der 204.
 Hemophilus influenzae (PFEIFER) 663.
 Herdallergie 78.
 Herpes virus cultivation in vitro 632.
 Hochfrequenzströme, Aktivierung von Silberstücken durch 190.
 Hog-Cholera bacillus 658, 667, 668.
 Hühner, BANG-Infektion bei 360.
 Hühnercholera, sublimatfester Stamm 295.
 Hühnerspirochäten, Festigung gegen Salvarsan 238.
 Hund, Abortusinfektion beim 359.
 Hundebartonellen 594.
 Hungersnot und Sterblichkeit an Krankheiten 43.
 Hydrochinin 262.
 Hydrochininfeste Trypanosomenstämme 283.
 Hydrogenomonas, ORLA JENSEN 661.
- Igel, Immunität gegen BANG-Infektion 360.
 Immunitätsreaktionen durch Staphylokokken 546.
 — bei Tuberkulose 33.
 Immunkörpergehalt der Milch bei BANG-Infektion 386.
 Impfung gegen infektiösen Abortus 384, 414.

- Inaktivierung der oligodynamischen Wirkung 186.
 Industrialisierung und Tuberkulose 49.
 Infektionswege des BANGschen Bakteriums 365.
 Infectious Myxomatosis of rabbits, virus cultivation in vitro 633.
 Influenza und Tuberkulosesterblichkeit 42.
 Interferenzphänomen 267, 307, 309.
 Ion, Komplexion und Kolloid 182.
 Irland, Tuberkulosesterblichkeit 16, 50.
 Italien, Tuberkulosesterblichkeit 12, 50.
- Käse, BANGsches Bacterium in 374.
 KAHNSche Reaktion bei Syphilis 694, 697.
 Kaliumhexatantalat, Hemmungswirkung 309.
 Kaninchen, infektiöser Abortus bei 359.
 Kaninchenmyxomatosis, infektiöse, Viruszüchtung 633.
 Kaninchenvirus III-Züchtung in vitro 631.
 Karbunkel durch Staphylokokken 526.
 Katadynverfahren 211.
 Katze, infektiöser Abortus der 359.
 Klebsiella TREVISAN 662.
 Klima und Tuberkuloseverbreitung 6.
 Knochenerkrankungen bei BANG-Infektion 474.
 Kohlensäure bei oligodynamischer Metallwirkung 188.
 Kohlensäurezufuhr zu BANG-Bakterienkulturen 334.
 Kokken, arzneifeste 296.
 Kollapstherapie der Lungentuberkulose 88.
 Kolloid 182.
 Kollolytische Fermentwirkung der Staphylokokken 524.
 Komplementbindungsreaktion auf Syphilis 688.
 Komplementbindungsversuch mit Milch bei BANG-Infektion 392, 402, 406.
 Komplexion 182.
 Komplexsalzbildung, Hemmung der oligodynamischen Wirkung durch 192.
 Kontagiosität der Tuberkulose 5.
 Krug und Tuberkulose 43.
- Krystallviolett fester Cholera-stamm 294.
 Kühe als BANG-Bakterienausscheider 378.
 Kuhkot, Abortusbakterien im 339.
 Kulturfiltratstoffe der Staphylokokken 530.
 Kupfer, bactericide Wirkung des 171, 173, 185.
 — Nachweismethoden 178.
 — in der Zahnheilkunde 210.
 Kupferkochsalzantiergismus 191.
 Kupferwirkung, Nachweis der 177.
 Kurvenverlauf der Tuberkulosesterblichkeit in verschiedenen Ländern 14.
- Lackmusreduktion von BANG-Bakterienkulturen 335.
 Lactobacillus BELJERINCK 663.
 Lebererkrankung durch Staphylokokken 524.
 Leberwirkung bei Rattenanämie 582.
 Lehrer, Tuberkulose der 109.
 Lentochole Reaktion bei Syphilis 697.
 Leptodachylus ocellatus, Bartonellen bei 601.
 Leptotrichacea (SCHRÖTER) 663.
 Leptotrichia buccalis TREVISAN 663.
 — TREVISAN 648.
 Leptospira icterohaemorrhagiae 661.
 — NOGUCHI 661.
 Leuchtgaszufuhr zu BANG-Bakterienkulturen 334.
 Leuconostoc VAN TIEGHEM 648.
 Leukocidin 534.
 Leukocytose und Linksverschiebung bei Oroyafieber 561.
 Lipidantikörper bei Syphilis 689.
 Liquordiagnostik bei Syphilis 702.
 — — Flockungsmethoden 702.
 Lösungstheorie NÄGELIS 177.
 LOSCHMIDTSche Zahl 203.
 Lues, Serodiagnostik der 686.
 Lungentuberkulose, Gestorbene, in Bremen 37.
 Lungentuberkulose, rechtzeitiges Auffinden der 97.
 — Disposition zur 71.
 — Entstehung der 9.
 — und Erblichkeit 70.
- Lungentuberkulose, geographische Verbreitung der 6.
 — Organ disposition 70.
 — thorakoplastische Behandlung 88.
 — offene, Letalität 34.
 Lungentuberkulosesterblichkeit nach Altersklassen 38.
 — in England 16, 20.
 — in Frankreich 16, 17.
 — in Schweden 15.
 — in Städten 18, 19.
 — in verschiedenen Ländern 12.
- Macacus rhesus, Grahamellen bei 604.
 Malachitgrünfeste Colistämme 289, 291.
 Malachitgrünfestigkeit von Trypanosomen 266.
 Maltafieber 328, 454.
 Maltafieber epidemien 455, 456.
 Mannheim-Hallesches Tuberkulosefürsorgesystem 100.
 Masernviruszüchtung in vitro 635.
 Mastixreaktion des Liquors 704.
 Maul- und Klauenseuche virus-Kultivierung in vitro 626.
 Maulwurf, Grahamellen des 602, 603.
 Maus, infektiöser Abortus bei der 360.
 Measles virus cultivation in vitro 635.
 Meerschweinchen, infektiöser Abortus bei 359.
 MEINICKESche Reaktion bei Syphilis 693, 697.
 Meningismus bei BANG-Infektion 475.
 Meningitis durch Staphylokokken 524.
 Menschen, BANG-Infektion bei 361.
 Mercurochrom bei BANG-Infektion 479.
 Metachirus opossom, Bartonellen bei 600.
 Metabacteriales PRIBRAM 661.
 Metalle und Metallwässer, Wertbestimmung oligodynamischer 213.
 — Nachweismethoden der gelösen.
 — oligodynamisch wirksame 171.
 — — — Theorie des Lösungsprozesses 182.

- Metalle, Spirochätenstämme, gefestigte gegen 286.
— therapeutische Verwendung der 208.
- Metallgiftwirkung und Sauerstoffwirkung 200.
- Metallionenbindung an Bakterien durch Adsorption 193.
- Metalllegierungen 172.
- Metallsalzfeste Coli- und Typhusstämmen 292.
— Staphylokokken 297.
- Metallwirkung, oligodynamische, auf Bakterien, Theorie 198.
— — Begriff 170.
— — biologische 204.
— — praktische Anwendung 208.
- Methanomonas Orla-Jensen 661.
- Methylenblau, Festigung gegen 260.
- Methylenblaufeste Staphylokokken 296.
- Methylvioletteinfluß auf Brucellaformen 344.
- Metritis und Salpingitis bei Abortusinfektion des Schweins 358.
- Micrococcaceae PRIBRAM 663.
- Micrococcus COHN 648, 663.
- Mikrobiologiekongreß, Beschlüsse des internationalen 675.
- Mikroorganismen, spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen 227 f.
- Milch, BANG-Bacillen in 367.
— BANG-Infektion des Menschen durch 371.
- Milchdesinfektion, Katadynverfahren bei 212.
- Milcherhitzung zur Verhütung der BANG-Infektion 411.
- Milchgerinnung durch Staphylokokken 523.
- Milchtiter und Ausscheidung von Abortusbakterien 385.
- Milieuinfluß bei Arzneifestigkeit der Mikroorganismen 243.
- Militärdienstuntauglichkeit durch Tuberkulose 107.
- Milz bei Bartonelleninfektion der Ratte 580.
— bei Hundebartonellose 595.
- Milzbrandbacillen, Arzneifeste 294.
- Milzbrandstamm, serumfester 303.
- Milzveränderungen bei BANG-Infektion 462, 484, 490.
- Molkeagglutination bei BANG-Infektion 386.
- Molybdän, keimtötende Wirkung des 174.
- Morbiditätsstatistik der Tuberkulose 37.
- Morphologie und Biologie arzneifester Stämme 245.
- MÜLLERSche Ballungsreaktion bei Syphilis 695, 697.
- Münzenkontaktwasserwirkung auf Bakterien 202.
- Mumps virus cultivation in vitro 635.
- Muskelabszesse durch Staphylokokken 525.
- Mycobacteriaceae CHESTER 665.
- Mycobacterium 658.
— tuberculosis KOCH 665.
- Myokarditis durch Staphylokokken 524.
- Myoxus nitela, Grahamella Francai bei 603.
- Myxobacterales BUCHANAN 666.
- Nährboden für BANGsche Abortusbakterien 389.
— für Brucellabakterien 333.
- Nagana PROWAZEK, Festigung gegen Germanin 233, 234, 269.
— — — gegen Trypanblau 268.
— — Interferenzphänomen bei 267.
— — Salvarsanfestigung von 237, 253.
- Nagetiere, ostasiatische, Bartonellen bei 601.
- Namensgebung bei Pflanzen 649.
- Namenveränderungen in der Bakteriologie 651.
- Neger, Tuberkulose unter 80.
- Neisseria TREVISAN 663.
- Nekrosegift aus Staphylokokkenkulturen 536.
- Neosalvarsan bei BANG-Infektion 479.
— bei Bartonella canis 596.
— bei Bartonellenanämie 590.
— bei Mäusebartonellose 599.
— -Behandlung des Oroyafiebers 573.
- Neuroflavin bei Oroyafieber 572.
- Nierenveränderungen durch Staphylokokken 525.
- Nitrobacteriaceae BUCHANAN 661.
- Nitrosomonas WINOGRADSKY 661.
- NOGUCHI-Nährboden für Bartonella bacilliformis 565.
- Nomenklatur, botanische, internationale Regeln 676.
— der Pflanzengruppen 648.
- Nomenklaturregeln, botanische, allgemeine Grundsätze 645.
— Entwicklung 649.
- Nucleinsäure und Silbernitrat 200.
- Nuttalia brasiliensis 600.
- Obstruktionslehre der Phthise 4.
- Oligodynamie 171.
- Oligodynamische Metallwirkung, allgemeine biologische 204.
— Wirkung, hemmende und fördernde Faktoren 186.
— — der Metalle gegen Colibacillen und Staphylokokken 177.
- Onychia durch Staphylokokken 526.
- Opossum, Bartonellen beim 600.
- Optochinfeste Trypanosomen 283.
- Optochinfestigung von Pneumokokken 254, 256, 262, 300.
- Oroyafieber (s. a. Verruga peruviana) 560.
— Ätiologie 562.
— Epidemiologie 573.
— Immunitätsstudien 571.
— Klinik 561.
— pathologische Anatomie 570, 572.
— Therapie 573.
- Orthochinoide Verbindungen, Trypanosomenfestigung gegen 270.
- Osteomyelitis bei BANG-Infektion 474.
— durch Staphylokokken 525, 539.
- Oxazinfestigkeit von Trypanosomen 282.
- PAGENSTECHERSche Reaktion 179.
- Panophthalmie durch Staphylokokken 526.
- Parafuchsin-Festigung von Trypanosomen 266.
- Paramazien, oligodynamische Metallwirkung auf 204.
- Paratyphusgruppe 669.
- Paratyphusstamm, arsenfester 288.
— chininfester 289.

- Paronychie durch Staphylokokken 526.
- Parotitis epidemica, Viruszüchtung in vitro 635.
- PASCHENSche Körperchen in Vaccinekulturen 625.
- Pasteurella TREVISAN 663.
- Pasteurellae 662.
- Pathogenität der Staphylokokken 527.
- Pathogenitätsprüfung von Staphylokokken durch Plasmakultur 521, 527.
- Pemphigus neonatorum durch Staphylokokken 526.
- Perca fluviatilis, Grahamella Ehrlichi in 604.
- Periostitis durch Staphylokokken 524.
- Pfeifferella BUCHANAN 665.
- Pferd, Abortus infectiosus beim 357.
- Pflanzen, oligodynamische Metallwirkung auf 204.
- Pflanzengruppen, Bezeichnungsweise der 648.
- Phenolfester Staphylokokkenstamm 296.
- Phlebotomus verrucarum Noguchi 574.
- Phodopus praedilectus, Bartonellen bei 601.
- Phthise, Krankheitslehre der 3.
- Phyma, Phymatie 3, 4.
- Piroplasma canis 591.
- Piroplasmose der Affen 585.
- PIRQUET-Reaktion 24, 39.
- Placenta, Abortusbakterien in der 339.
- Placentaveränderungen bei infektiösem Abort 356.
- Plasmakoagulation durch Staphylokokken 521, 527.
- Pneumobacillus Friedländer, sublimatfester 291.
- Pneumokokken, äthydrocuprein feste 255.
- campherfeste 302.
- optochinfeste 254, 300.
- Pneumothorax, soziale Bedeutung des 89.
- Pneumothoraxbehandlung der Lungentuberkulose 87.
- Pockenviruszüchtung in vitro 622.
- Poliomyelitis virus cultivation in vitro 632.
- Polyangiaceae PRIBRAM 666.
- Primärkomplex der Tuberkulose 77.
- Proteolytische Fermentwirkung der Staphylokokken 524.
- Proteus vulgaris HAUSER 662.
- Protozoen, Arzneifestigkeit von 230.
- Protozoobacteria PRIBRAM 661.
- Pseudobacillae PRIBRAM 664.
- Pseudocebus apella, Bartonellen bei 601.
- Pseudomonas MIGULA 662.
- Putrificeae PRIBRAM 665.
- Pyoktanin, Festigung gegen 260.
- Pyronineinfluß auf Brucellformen 345.
- Pyokokken 518.
- Pyroninfeste Trypanosomenstämme 279.
- Quecksilber, oligodynamische Wirkung des 185.
- Quecksilberfeste Spirochaeta pallida 286.
- Rabies virus cultivation in vitro 634.
- Randwulstbildung bei Bakterienwachstum 197.
- Rangordnung der Pflanzengruppen 648.
- RANKESche Tuberkuloselehre 76.
- Ratten, infektiöser Abort bei 360.
- Rattenanämie durch Bartonella muris 576.
- Rattenlaus, Überträgerin der Bartonella 589.
- Reaktivierung der oligodynamischen Wirkung 186, 187.
- Recurrensspirochaeten, Festigung gegen Goldverbindungen 237.
- Reticuloendothel und Immunität 586.
- Rhizobium FRANK 648.
- Rickettsia Prowazeki-Züchtung 629.
- Rind, Brucella abortus-Infektion des 353.
- Rivanoleinfluß auf Brucellformen 345.
- Rivanolfeste Staphylokokken 297.
- hämolytische Streptokokken 298, 299.
- Rivanolfestigkeit von Streptokokken 262.
- RÖHMANN-SPITZERSches Reagens 178.
- Röntgenbehandlung der Verugaknoten 573.
- Röntgenstrahlenwirkung auf Silberlösungen 189.
- Roseus-Staphylokokken 529.
- Ruhramöben, arzneifeste 287.
- Ruhrendotoxinentgiftung durch Kupfer 204.
- SACHS-GEORGISCHE Reaktion bei BANGScher Krankheit 406.
- — — bei Syphilis 693.
- Säuglingssterblichkeit in tuberkulös verseuchtem Milieu 140.
- an Tuberkulose, Rückgang der 141.
- Säuglingstuberkulose 24.
- Expositions- und Dispositionsprophylaxe 144, 145.
- Salivary gland disease, cultivation of virus 634.
- Salmonella 658.
- Lignières 671.
- suipestifer 662.
- Salmonella species 674.
- Salvarsanbehandlung des Oroyafiebers 573.
- Salvarsanempfindlichkeit von Trypanosoma Brucei 252.
- Salvarsanfeste Trypanosomenstämme 275.
- Salvarsanfestigung von Hühnerspirochäten 239.
- von Nagana Prowazek 235, 237, 238, 253.
- Salzhemmungskurven 185.
- Saprokocken 518.
- Sarcina GOODSIR 648.
- ventriculi GOODSIR 663.
- Saprosira GROSS 661.
- Sauerstoff bei oligodynamischer Metallwirkung 187, 188.
- Sauerstoffwirkung auf Bakterien 200.
- Schaf, infektiöser Abortus beim 358.
- Schizomyces, nach NÄGELI 660.
- Schulkinderuntersuchung auf Tuberkulose in Hannover 38.
- Schwangerschaft und Tuberkulose 119.
- Schwefelwasserstoffbildung in BANG-Bakterienkulturen 335.
- Schwein, infektiöser Abortus beim 358.
- Schweineabortus, Übertragung auf Menschen 331.
- Schweineblut, BANG-Infektion des Menschen durch 371.
- Schweinerotlauf, arzneifeste Stämme von 295.
- Sciurus vulgaris 600.
- Serodiagnostik der Lues 686f.
- Serumfeste Trypanosomenstämme 285.
- Serumkonferenz in Kopenhagen 696.

- Serumtiter und Ausscheidung von Abortusbakterien mit der Milch 381.
- SHIGA-Ruhrbacillen, sublimatfeste 289.
- Shigella CASTELLANI-CHALMERS 662.
- Siderobacteriales PRIBRAM 666.
- Siebenschläfer, Bartonellen beim 601.
- Sigmareaktion bei Syphilis 697.
- Silber, bactericide Wirkung des 172, 185.
- ionale Wirkungsart des 184.
- Nachweis in Lösungen 179.
- bei Wurzelbehandlung 210.
- Silberionenmessung in dispersen Systemen 180.
- Silbernachweis, mikrodokimastischer 179.
- Silicidreaktion des Liquors 705.
- Spalt- und Sproßpilze, oligodynamische Wirkung auf 204.
- Species 648, 649.
- Speicheldrüsenkrankung der Meerschweinchen, Viruszüchtung 634.
- Spezifitätsbegriff 241.
- Spirillae DE TONI-TREVISAN 662.
- Spirillum EHRENBERG 648.
- Spirochaeta EHRENBERG 661.
- pallida 687.
- Festigung gegen Salvarsannatrium 237.
- plicatilis EHRENBERG 661.
- Spirochaetales BUCHANAN 661.
- Spirochäten, Arzneifestigung von 230, 286.
- Spironema VUILLEMAIN 661.
- Spondylitis bei BANG-Infektion 474.
- Sporenresistenz gegen oligodynamische Metallwirkung 201.
- Staphylococcus ROSENBACH 648, 663.
- Staphylokinase 521.
- Staphylokokken, Agglutinationsreaktionen 528.
- biologische Eigenschaften der Kulturfiltratstoffe der 529.
- Einteilung der 517.
- eiweißlösende Wirkung der 524.
- Empfindlichkeit gegen oligodynamische Metallwirkung 202.
- Farbstoffbildung 519.
- Fermente und Giftstoffe der 516f.
- Staphylokokken, Filtrat-hämolyse 530.
- Hämolsinbildung 520.
- Immunitätsreaktionen 546.
- kolloytische Eigenschaften der 524.
- lipolytische Eigenschaften der 524.
- Milchgerinnung durch 523.
- Verhalten im Tierkörper 525.
- Virulenz und Pathogenität 526.
- Zohnencyclohämolyse 521.
- Staphylokokkenantitoxin 551.
- Staphylokokkenfiltratstoff, plasmakoagulierender 539.
- Staphylokokkenhämophagie 520.
- Staphylokokkenhautgift 535.
- Staphylokokkeninfektionen des Menschen 526, 554.
- Staphylokokkenpigment 520.
- Staphylokokkenseptikämie 526.
- Staphylokokkenserum, antitoxische 547, 552.
- Staphylokokkenstämmen, arzneifeste 296.
- Staphylokokkentoxin 537.
- Staphylolysin 530.
- Sterblichkeit an Lungentuberkulose nach Altersklassen 38.
- an Lungentuberkulose in verschiedenen Ländern 12, 13.
- — in verschiedenen Städten 18, 19.
- Sterblichkeitsabnahme an Tuberkulose seit 1918 44.
- Sterilisierung und Schwangerschaftsverhütung bei Tuberkulose 118.
- Stettiner Tuberkulosefürsorgesystem 99, 100.
- Stomatitis der Pferde, vesiculäre, Viruszüchtung 634.
- Strahlenwirkung auf bactericide Wirksamkeit der Metalle 189.
- Streptococcae DE TONI-TREVISAN 663.
- Streptococcus ROSENBACH 648, 663.
- Streptokokken, hämolytische arzneifeste 298.
- Sublimatfeste Bakterienstämmen 289.
- Cholerastämme 294.
- Staphylokokken 296.
- Sublimatwirkung 185.
- Suisbrucellosis 328.
- Sulphydrylreceptor 317.
- Sulphydrylverbindungen, Hemmungswirkung von 308.
- Sycosis durch Staphylokokken 526.
- Syphilis s. a. Lues.
- Citocholreaktion bei 697.
- Flockungsreaktionen bei 688, 692.
- KAHNSche Reaktion bei 694, 697.
- Leistungsfähigkeit der verschiedenen Reaktionen 696.
- Lentocholreaktion bei 696.
- Liguordiagnostik bei 702.
- MEINICKESche Reaktion bei 693, 697.
- MÜLLERSche Ballungsreaktion bei 695, 697.
- Serodiagnostik der 686.
- Sigmareaktion bei 697.
- VERNESsche Reaktion bei 697.
- Syphilispirochäten, in vitro gefestigte 287.
- Festigung gegen Wismut 238.
- Talpa europaea, Grahamellen der 602.
- Temperaturoptimum bei oligodynamischer Wirkung 196.
- Tetanustoxinentgiftung durch Kupfer 204.
- Theorie des Lösungsprozesses oligodynamisch wirksamer Metalle 182.
- Thiobacillus thioparus BEIJERICK.
- Thiobacteriales BUCHANAN 666.
- Thionineinfluß auf Brucelliformen 344.
- Thrombose durch Staphylokokken 543.
- Thrombosen bei BANG-Infektion 474.
- Tissieriae PRIBRAM 665.
- Tollwutviruszüchtung in vitro 634.
- Toxinentgiftung durch Kupfer und Silber 204.
- Treponema pallidum SCHAUDINN-HOFFMANN 661.
- Tribismutyltartrat, Festigung der Syphilispirochäten gegen 238.
- Trinker mit offener Tuberkulose 123.
- Trinkwasserdesinfektion durch Kupfer 210.
- Triphenylmethanfarbstoffe, Festigung von Colibacillen gegen 263.

- Triphenylmethanfarbstoffe, Festigen von Trypanosomen gegen 266.
- Trypacrin gegen Abortus infectiosus 428.
- Trypaflavin, Festigung gegen 260.
- Trypaflavinfeste Staphylokokken 297.
- hämolytische Streptokokken 298.
- Trypanosomenstämme 279.
- Trypanblau, Einfluß auf Brucellastämme 345.
- Trypanroteinfluß auf Brucellaformen 345.
- Trypanosoma Brucei, Arsacetinfestigung 231, 233.
- rhodesiense, Festigung gegen Tryparsamid 239.
- Trypanosomen, Arzneifestigung von 230.
- Festigung gegen Arsen und Brechweinstein 270.
- Morphologie arzneifester Stämme 245.
- oligodynamische Metallwirkung auf 204.
- gegen Triphenylmethanfarbstoffefestigte 266.
- Trypanosomenstämme, gegen Arsenobenzole gefestigte 275.
- arzneifeste 266.
- Tryparosan-Festigung von Trypanosomen 266.
- Tryparsamid bei Bartonellenanämie 590.
- Tuberculosis inappercepta 113.
- Tuberkel 4.
- Tuberkelbacillus und Lungentuberkuloseentstehung 9.
- Tuberkelbacillen, arzneifeste 302.
- Tuberkulinkataster 102.
- Tuberkulöse, aktive, unbelebte 36.
- Erfassung der — und der Infektionsquellen 95.
- Reihen- und Gruppenuntersuchungen 104.
- Zwangsabsonderung der 94.
- Tuberkulose und Alkoholismus 123.
- der Asozialen und Antisozialen 121.
- Beruf und soziale Verhältnisse 8.
- chirurgische Therapie 88.
- Disposition zur 8, 71.
- Durchseuchungsproblem 39.
- und Ehe 114.
- Tuberkulose, Einzeluntersuchungen 112.
- Entstehung der 58.
- und Familie 61.
- Frühdiagnose 95.
- nachgehende Fürsorge 127.
- Heilstättenverfahren bei 91.
- Rolle der Heredität 80.
- Immunitätsreaktionen bei 32.
- erworbene Immunität gegen 76.
- Infektionsquellenforschung 104.
- intrafamiliäre Infektion 63, 103.
- Klassenepidemie durch Junglehrer 110.
- Krankheitslehre der 3.
- und Lebensalter 11.
- Meldepflicht bei 96.
- Morbidität, Mortalität und Letalität in Oslo 35.
- Pneumothoraxverfahren 87.
- Primärkomplex 77.
- und Schule 109.
- und Schwangerschaft 119.
- Spezialkrankenhaus für 91.
- Sterilisierung und Schwangerschaftsverhütung 118.
- Umgebungsuntersuchungen 98.
- und Wohnung 59.
- offene, Infektionsdauer 34.
- — Sterblichkeit 33.
- Tuberkulosebekämpfung 86.
- Ausbau der 2.
- gesetzliche Handhaben in Deutschland 133.
- Bedeutung der hygienischen Volksbelehrung 136.
- und Sozialversicherung 146.
- Tuberkulosedurchseuchung 80, 82, 84.
- nach Tuberkulinprüfungen 26.
- Tuberkuloseeinfluß auf die Gesamtsterblichkeit 62.
- Tuberkulosefürsorge 90.
- Sanierung der Wohnung 132.
- Tuberkulosefürsorgestellen 91.
- Tuberkulosegefährdung, Steigerung der 145.
- Tuberkulosegesetz, preußisches 96.
- Tuberkulosehäufigkeit in den letzten Jahrzehnten 6.
- Rückgang der 2.
- und Tuberkulosekurven im 19. Jahrhundert 11.
- Tuberkuloseinfektion und Allergie 76, 77, 83.
- Tuberkuloseletalität 34.
- Tuberkulosemorbiditätsstatistik 32.
- Tuberkulosesprechtage 93.
- Tuberkulosestadien 77.
- Tuberkulosesterblichkeit, Beteiligung der Altersklassen 22, 24, 27.
- und Arbeitslosigkeit 56.
- in Belgien 12, 50.
- im Deutschen Reich 51.
- in England 12, 16, 20, 50.
- Expositionsalter, Expositionsgrad 68.
- in Frankreich 16, 17, 50.
- beider Geschlechter 27.
- vor, während und nach dem Kriege 40.
- Kurvenverlauf in verschiedenen Ländern 14, 47.
- in Preußen 10.
- Ursachen des Rückgangs, und Tuberkulosebekämpfung 1 f.
- in Schweden 15, 50.
- in Städten 41, 101.
- Unterschiede in Stadt und Land 17, 21.
- Wohlstand und Einkommen 54.
- Tuberkulosesterblichkeitsrückgang, Beruf und soziale Lage 52.
- Bedeutung des Erbfaktors 70.
- — des spezifischen Faktors 75.
- — der Therapie 85.
- und Industrialisierung 49.
- seit den 70er Jahren 45.
- sozialer Faktor bei 48.
- der Kinder und seine Ursachen 139.
- Tuberkulosesterblichkeitsverlauf in Europa, zeitlicher 46.
- Tuberkulosesuperinfektion 76, 83.
- Tuberkulosevererbung 8.
- Tuberkuloseverlauf 58.
- Typhus fever virus cultivation in vitro 629.
- Typhusstamm, chininfester 289.
- Typhusstämmen, serumfeste 303.
- Ultraviolette Strahlen, Wirkung auf Silberlösung 189.
- Undulierendes Fieber bei Kindern 364.
- Urotropin bei Oroyafieber 573.
- Uterus, Abortusbakterien im 339, 377.

- Vaccine bei BANG-Infektion 480.
 — virus cultivation for vaccination against smallpox 624.
 Vaccineviruskultivierung 621, 622.
 Vaccinia virus cultivation in vitro 622.
 Verdauungswege, BANG-Infektionsübertragung durch 367.
 Vererbung der Tuberkulose 8.
 Verhütungsmaßnahmen gegen BANG-Infektion durch Milch 393.
 Verruagen, ansteckendes 329.
 — — Verbreitung 395.
 VERNESsche Reaktion bei Syphilis 697.
 Verruga peruviana (s. a. Oroyafieber) 560.
 — — Aetiologie 562.
 — — Epidemiologie 573.
 — — experimentelle bei Affen 568.
 — — Immunitätsstudien 571.
 — — Klinik 561.
 — — Neosalvarsanbehandlung 573.
 — — pathologische Anatomie 570, 572.
 — — bei Tieren 572.
 — — Übertragungsversuche 572.
 Verrugaeruption, Inkubationsstadium 568.
 Verrugaexanthem 561.
 Verrugapapeln, Bartonellen in 567.
- Verrugapapeln, Zelleinschlüsse in 570.
 Verwerfen, ansteckendes 328.
 Verwerfseuche des Rindes 453.
 Vibrio cholerae, Farbstofffestigung von 292.
 — MÜLLER 648.
 — Nasik-Festigung gegen Arzneistoffe 261, 293.
 Vibrionen, arzneifeste 292.
 Virionen, ultravisible, Wirkung von Metallionen auf 207.
 Virulenzprüfung der Staphylokokken durch Tierimpfung 528.
 Virus, in vitro Kultivierung filtrierbarer 620.
 — III of rabbits cultivation in vitro 631.
 — of salivary gland disease cultivation in vitro 634.
 — spontané 599.
 Volksernährung und Tuberkulosesterblichkeit 43.
 Vomica 4.
 Vuzinfeste Staphylokokkenstämme 296.
- Waldmaus, Grahamella musculi bei der 603.
 Wanderratte, Grahamella muris bei der 603.
 WASSERMANNsche Reaktion 687.
 — — des Liquors 704.
 — — Methodik 688.
 — — Modifikationen 688.
 — — Spezifität 696.
 — — Theorie 688.
- Welchieae PRIBRAM 665.
 Wertbestimmung oligodynamischer Metalle 213.
 Widerristfistel beim Pferd durch BANG-Infektion 357.
 Wirkung allerkleinster Mengen 171.
 Wirkungshemmung oligodynamischer Kupferwässer durch Kochsalz 191.
 Wismutfeste Trypanosomenstämme 282.
 Wismutfestigung der Spirochaeta pallida 287.
 Wismutlactat bei Oroyafieber 573.
 Würmer, oligodynamische Metallwirkung auf 204.
 Wüstenspringmaus, Grahamella Balfuri bei 602.
 Wundenbehandlung mit Silber 209.
 Wurzelbehandlung mit bactericiden Metallen 210.
- Yellow fever virus cultivation in vitro 630.
- Zahnheilkunde, oligodynamische Metallwirkung in der 209.
 Ziege, infektiöser Abortus bei der 358.
 Zonencyclohämolyse der Staphylokokken 521.
 Zwerghamster, Bartonellen beim 601.
 Zwillinge, tuberkulöse 72.

Inhalt der Bände I—XIII.

A. Namenverzeichnis.

- Ackeret, Robert, u. Walter Frei, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Arnold, K. (München), Neuere Arbeiten über Variola und Vaccine, X, 367—487.
- Barros, Enrique, s. Elkeles, Gerhard und Enrique Barros, Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.
- Baumgärtel, Traugott (München), Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung, V, 475 bis 531.
- Berger, Erwin (Basel), Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose, XII, 42—131.
- Blumenthal, G., s. Otto, R. (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der Lues, XIII, 686—715.
- Böhmer, K. (Kiel), Bang-Infektion des Menschen, XIII, 453—515.
- Calmette, A., u. W. Schäfer (Paris), Über Tuberkulose-schutzimpfungen, IX, 54.
- Claus, Martin, Über unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, V, 329—393.
- Dahmen, Hans (Berlin), Beschälseuche, VI, 233—280.
- Die Lungenseuche des Rindviehs, VI, 281—304.
- Rotz, VII, 543—615.
- David, Hans, s. Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Doerr, R. (Basel), Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung, I, 257—371.
- Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921, V, 71—274.
- Donath, Julius, und Karl Landsteiner, Über Kälte-hämoglobinurie, VII, 184 bis 228.
- Dresel, E. G. (Heidelberg), Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, V, 791 bis 867.
- 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.
- Eisenberg, Philipp, Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, I, 28—142.
- Elkeles, Gerhard (Berlin-Charlottenburg), Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zu einander, XI, 68—219.
- Elkeles, Gerhard (Berlin) und Enrique Barros (Córdoba, Argentinien), Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.
- Ernst, W. (München), Neuere Arbeiten über Encephaliden bei Tieren, XII, 1—14.
- Fitzgerald, J. G., Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienisch. Laboratoriums des „United States Public Health Service“, I, 1—27.
- Fitzgerald, J. G., Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika, I, 219—230.
- Fraenkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen, II, 376 bis 433.
- Frei, Walter, u. Robert Ackeret, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Fromme, Walther (Dahlem), Weilsche Krankheit, IV, 2 bis 99.
- Fürst, Th. (München), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen Pappataci und Recurrens, IV, 204—248.
- Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143 bis 165.
- Fürst, Th. (München), Trinkwasserversorgung u. Beseitigung d. Abfallstoffe im Felde, II, 109—142.
- Gay, Frederick P., Typhusimmunisierung, I, 231 bis 256.
- Geiger, Wilhelm, Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 1—42.
- Gennerich, Wilhelm (Kiel), Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege, II, 286—337.
- Gerlach, F. (Wien-Mödling), Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin, XI, 775—886.
- Gigon, Alfred (Basel), Über rationale Massenernährung, III, 164—220.
- Gotschlich, Emil (Saarbrücken), Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber (Flecktyphus), II, 232—285.

- Gottstein, Adolf (Berlin), *Rechnende Epidemiologie*, X, 189—270.
- Gottstein, Werner (Charlottenburg), *Die Encephalitis lethargica*, V, 394—474.
- Graetz, Fr. (Hamburg), *Über Probleme und Tatsachen aus dem Gebiet der biologischen Spezifität der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen pathologischen Biologie*, VI, 397 bis 591.
- Groß, H. (Hildesheim), *Die Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken*, XIII, 516—558.
- Groth, A. (München), *Die Gewinnung der Schutzpockenlymphe*, X, 335—366.
- Gruber, Georg B. (Innsbruck), *Trichinellen, Trichinose u. ihre Abwehr*, VIII, 165 bis 265.
- Gundel, M. (Heidelberg), *Die Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der Pneumokokkeninfektionen des Menschen, unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie* XII, 132—267.
- *Die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit und die moderne Tuberkulosebekämpfung*, XIII, 1—169.
- 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.
- s. Klimmer, M. und H. Haupt (Leipzig), *Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder*, XI, 364—446 und 771—774.
- Hayeck, Hermann v. (Innsbruck), *Die praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der Tuberkulose*, III, 113—163.
- Herzfeld, E., und Klinger (Zürich), *Neuere eivweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre*, IV, 282 bis 309.
- Hesse, Erich, *Hygiene im Stellungskriege*, II, 1—108.
- Hirsfeld, L. (Warschau), *Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung*, VIII, 367—512.
- Huebschmann, P. (Leipzig), *Die Ätiologie der Influenza*, V, 19—70.
- Jena, Eduard (Berlin), *Über die chemische Schutzwirkung der Haut*, IX, 564.
- Jungeblut, Claus W. (Stanford U. S. A.), *Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und Immunität*, XI, 1—67.
- Kaznelson, Paul (Prag), *Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie*, IV, 249 bis 281.
- 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.
- Klimmer, Martin (Leipzig), *Der neueste Stand der Forschung über das Bangsche Bacterium*, XIII, 327 bis 452.
- Kitt, Theodor (München), *Die Leukomyelose der Hühner*, XII, 15—29.
- Klieneberger, E. (Frankfurt), *Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge*, XI, 499—555.
- Kliwie, 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.
- Klimmer, M. und H. Haupt (Leipzig), *Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder*, XI, 354 bis 446 und 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.
- *Die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie*, VII, 641 bis 706.
- Koegel, A. (München), *Die Leberegelkrankheit*, VIII, 266—310.
- Kohlrausch, W. (Berlin-Charlottenburg), *Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu Sportzwecken*, X, 697—732.
- Landsteiner, Karl (NewYork), s. Julius Donath-Wien.
- Lange, Bruno (Berlin), *Die Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und durch Staub*, IX, 237.
- Lehmann, Walther (Hamburg), *Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenkrankungen*, XI, 220—353.
- *Scharlach und seine Beziehungen zu Streptokokken*, XII, 640—718.
- Lewin, Carl (Berlin), *Der Stand der ätiologischen Krebsforschung*, VIII, 513 bis 660.
- (München), VIII, 266—310.
- Löhr, Wilhelm (Kiel), *Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen*, X, 488 bis 560.
- Loewy, A. (Davos), *Der heutige Stand der Physiologie des Höhenklimas*, VIII, 311—366.
- Lubinski, Herbert (Breslau), *Studie zur Serologie der Influenza*, VII, 229—294.
- Lubinski und Carl Prausnitz (Breslau), *Lyssa*, VIII, 1—164.

- Martini, E. (Hamburg), Verbreitung von Krankheiten durch Insekten, VII, 295 bis 542.
- Marxer, A. (Berlin), Die Immunisierung gegen Malleus IV, 383—396.
- Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödeme der Haustiere, XI, 447—498.
- Much, Hans (Hamburg), Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Kriege und Frieden, II, 622—667.
- Munter, Hans, s. Otto.
- 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 Neusiedelungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, IV, 329—382.
- Otto, R. und G. Blumenthal (Berlin), Über den gegenwärtigen Stand der Serodiagnostik der Lues, XIII, 686—715.
- und Hans Munter (Berlin), Bakteriophagie (d'Herellesches Phänomen), VI, 1 bis 102 und 592—611.
- Petruschky, J., Tuberkulose-Immunität, I, 189—218.
- Pfannenstiel, W. (Frankfurt a. M.), Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präzipitation und Komplementbindung), VI, 103—232.
- Pfeiffer, R., Das 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.
- Prausnitz, Carl (Breslau), Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, X, 271—334.
- Pribram, E., und W. Halle (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Redetzky, Hermann (Berlin), Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von Seuchen vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, XII, 465—528.
- Reuter, M. (Nürnberg), Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, II, 668—747.
- Rothacker, A., Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweise parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), I, 423—459.
- Rott, F., Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, II, 561—621.
- Sachs, H. (Heidelberg), Antigenstruktur und Antigenfunktion, IX, 1.
- Schallmayer, W., Einführung in die Rassenhygiene, II, 433—532.
- Schilling, Claus (Berlin), Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, IX, 124.
- Schmitt, Hans, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 bis 1919, IV, 310—328.
- Schnell, Walter (Halle), Die Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, XI, 701—770.
- 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), Gasödeme der Haustiere, XI, 447—498.
- Schrader, E. (Erlangen), Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, III, 43—112.
- Schultz, Edwin W. (Stanford-University, U. S. A.), Die antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, IX, 184.
- Seiffert, G., Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland, II, 166—231.
- Seiser, Adolf (Halle a. d. S.), Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, IX, 343.
- Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
- Simonson, Ernst (Frankfurt a. M.), Der heutige Stand der Physiologie des Gesamtstoffwechsels, IX, 385.
- Sleeswijk, J. G., Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung, I, 395 bis 406.
- Sobernheim, G. (Bern), Die neueren Anschauungen über das Wesen der Variola- und Vaccineimmunität, VII, 133—183.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 221—288.
- Übersicht über die bei uns beobachteten Kriegsseuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, V, 751—790.
- Steiner, Gabriel (Heidelberg), Krankheitserreger und Gewebefund bei multipler Sklerose. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochäten, XII, 268 bis 464.

- Süpfle, Karl, Das Wesen des Impfschutztes im Lichte der neueren Forschungen, I, 407—422.
- Tandler, Julius, Krieg und Bevölkerung, II, 533—560.
- Teleky, Ludwig (Düsseldorf), Englische und amerikanische Untersuchungen über Temperatur und Feuchtigkeit und deren Einfluß auf den Menschen, mit besonderer Berücksichtigung von gewerblichen und Bergwerksbetrieben, IX, 295.
- Trautwein, Karl (Insel-Riems), Maul- und Klauenseuche, X, 561—696.
- Ulsamer, Otto (Erlangen), Die Chlorung des Trink- und Abwassers, VIII, 661 bis 725.
- Vaughan, Victor C., Die Phänomene der Infektion, I, 372—394.
- Wasielewski, Th. v. (Rostock), Fortschritte der Coccidienforschung, VI, 305—349.
- und W. F. Winkler (Rostock), Das Pockenvirus, VII, 1—132.
- Weichardt, Wolfgang (Erlangen), Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, V, 275—328.
- Weisbach, W., Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis, VII, 616—640.
- Weise, G., s. Kliewe, H. und G. Weise (Gießen), Die Hygiene der Kleinwohnung, XII, 719—807.
- Werner, H., Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung, III, 378 bis 390.
- Winkler, W. F., s. Th. v. Wasielewski.
- Wolff, Georg (Berlin), Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion, V, 532—596.
- Zeiß, Heinz (Hamburg), Das Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose u. menschenpathogenes Verhalten, V, 698—750.
- Zlocisti, Theodor (Berlin-Südende), Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers (Die Weil-Felixsche Reaktion), IV, 100—203.

B. Sachverzeichnis.

- Abdominaltyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388—394.
- Abfallstoffe, Beseitigung ders. im Felde und Trinkwasserversorgung, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Abortus, spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten, M. Klimmer, I, 143 bis 188.
- Abwasserchlorung, s. Chlorung.
- Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, A. Seiser, IX, 343.
- Agglutination bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Amöben, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Anaerobe Wundinfektionen, Eug. Fraenkel, II, 376—433.
- Anaphylaxieforschung, neuere Ergebnisse, R. Doerr, I, 257—371.
- von 1914—1921, R. Doerr (Basel), V, 71—274.
- Animalische Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
- Antigene, s. Organantigene.
- Antigene Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, E. Schultz, IX, 184.
- Antigenfunktion und Antigenstruktur, H. Sachs, IX, 1.
- Antigenstruktur und Antigenfunktion, H. Sachs, IX, 1.
- Antikörperbildung, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 153—163.
- Arzneifestigkeit, Die spezifische — der pathogenen Mikroorganismen, R. Schnitzer (Frankfurt a.M.), XIII, 227—326.
- Augenerkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363—364.
- Bacillen, Die Bedeutung der anaeroben — als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Bacillenausscheider, Typhus- und Diphtherieausbreitung durch dies., E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Bakterielle Erkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—407, 419.
- Bakterien, s. a. Mikroorganismen.
- Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28—142.
- 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.
- Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge, E. Klieneberger (Frankfurt), XI, 499—555.
- Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenerkrankungen, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
- Bakteriophagie (d'Herelle'sches 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.
- Blut, 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.
- Carcinom, s. a. Krebsforschung.
- Carrionsche Krankheit, s. *Veruga peruviana*.
- Cerebrospinalmeningitis, epidemische, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405—406.
- Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Chlorung des Trink- und Abwassers, Otto Ulsamer (Erlangen), VIII, 661—725.
- Cholera, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394—395.
- Coccidienforschung, Fortschritte der, Th. v. Wasielewski (Rostock), VI, 305 bis 349.
- Colibacillen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Darmflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Denguefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 360—361.
- Dermovaccine, Neuro- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Desinfektion, Improvisation ders. im Felde, Th. Fürst (München), II, 143—165.
- Desinfektion, s. a. Hitzedesinfektion.
- D'Herellesches Phänomen, Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1 bis 102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Diphtherie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Diphtheriebacillen, s. Bakterien.
- Diphtherieschutzimpfung, aktive, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—700.
- Dourine, s. Beschälseuche.
- Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pribram und W. Halle (Wien), II, 338—375.
- Eiterreger, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 406—407.
- Eiweißchemische Vorstellungen, neuere, in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282 bis 309.
- Encephalitis lethargica, Werner Gottstein (Charlottenburg), V, 394—474.
- Encephalitiden, Neuere Arbeiten über — bei Tieren, W. Ernst, XII, 1—14.
- Epidemiologie, rechnende, A. Gottstein (Berlin), X, 189 bis 270.
- Epidemiologie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 435—460.
- Epitheliosis desquamativa, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Favus, s. Hautkrankheiten.
- Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516 bis 558.
- Feuchtigkeit und Temperatur, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- 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 Gotschlich (Saarbrücken), II, 232—285.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Weil-Felixsche Reaktion.
- Flecktyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—375.
- Fleischvergiftung, Paratyphus — und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
- Flußfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 417.
- Frambösie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355.
- Fünftagefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 375—378.
- s. Quintanaforschung.
- Fürsorgebestrebungen, sozialhygienische, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—876.
- Galt, Der gelbe — der Rinder, s. Streptokokkenmastitis.

- Gasbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- s. Wundinfektionen.
- Gasödeme der Haustiere, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
- Gasödemerkrankung, Ätiologie und spezifische Behandlung, F. Klose (Berlin), IV, 1—20.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott, II, 561—621.
- Gelbfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 356—359.
- Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der Physiologie des, E. Simonson, IX, 385.
- Geschlechtskrankheiten im Kriege, heutiger Stand ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gennerich (Kiel), II, 286—337.
- Geschwülste, s. a. Krebsforschung.
- Giftstoffe, Fermente und — der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516—558.
- Gliederfüßler, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306—308.
- Gonokokken, s. Bakterien.
- Gruppenforschung in der Pathologie, s. Konstitutionsserologie.
- Hämoglobinurie, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- s. Marschhämoglobinurie, VII, 220—221.
- paralytische, VII, 221.
- Haustiere, Gasödeme der —, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
- Haut, chemische Schutzwirkung der, E. Jena, IX, 564.
- Hautkrankheiten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Hefezellen, Vitaminbedarf der, M. Knorr (Erlangen), VII, 651—660.
- Heilsera, Standardisierung von —, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Heime, Neubauten ders., technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte, s. Neusiedelungen.
- Herelle, s. Bakteriophagie.
- Hitzedesinfektion, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten aus den Jahren 1914—1919 über, Hans Schmitt (München), IV, 310—328.
- Höhenklima und seine Physiologie, A. Loewy (Davos), VIII, 311—366.
- Hundwut, s. Lyssa.
- Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, Walter Schnell (Halle), XI, 701—770.
- im Stellungskriege, Erich Hesse, II, 1—108.
- soziale, Fürsorgebestrebungen, s. diese.
- Hygienisches Laboratorium des „United Staates Public Health Service“, seine wissenschaftliche Tätigkeit, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Icterus infectiosus, s. a. Weilsche Krankheit.
- Immunisierung gegen Malleus, A. Marxer, IV, 383—396.
- Immunität, Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und —, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- praktische Bedeutung derselben für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 578—579.
- 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.
- Impfschutz, sein Wesen im Lichte der neueren Forschungen, Karl Süpfle, I, 407—422.
- Impfstoff, Desinfektion des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 71—83.
- Impfstoff, Virulenzprüfung des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Impfstoffbereitung, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 59—87.
- Impfstoffe, Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und —, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und Staub, B. Lange, IX, 237.
- Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die — und Immunität, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- die Phänomene der, Victor C. Vaughan, I, 372—394.
- Infektionserreger, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als — in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Influenzaätiologie (s. a. Influenza problem), P. Huebschmann (Leipzig), V, 19—70.
- Influenza problem, R. Pfeiffer (Breslau), V, 1—18.
- Influenzavaccine, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 288—290.
- Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 295—542.
- Kala-Azar, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 334—343.
- Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- Kaninchenhornhaut, s. Vaccineepitheliose.
- s. Variolaepitheliose.
- Karzinom, s. a. Krebsforschung.
- Kleinwohnung, Die Hygiene der —, H. Kliewe und G. Weise, XII, 719—807.

- Koch-Weeks-Bacillen:
 — s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 276—277.
 — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364.
- Koch-Weekssches Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, M. Knorr (Erlangen), VI, 350—396.
- Komplementbindung bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
 — s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 281—288.
- Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, L. Hirsfeld (Warschau), VIII, 367 bis 512.
- Kratzer, s. Würmer.
- Krebsforschung, Stand der ätiologischen, Carl Lewin (Berlin), VIII, 513—660.
- Krieg und Bevölkerung, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
 — Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit u. Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Kriegsgefangene in Deutschland, Hygiene ders., G. Seiffert, II, 166—231.
- Kriegsseuchen, Übersicht über die bei uns beobachteten, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, O. Solbrig (Breslau), V, 751 bis 790.
- Kuhpockenerreger, Menschen- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—36.
- Leberegelerkrankung, A. Koege (München), VIII, 266 bis 310.
- Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, Wolfgang Weichardt (Erlangen), V, 275 bis 328.
- Lepra, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), s. Serodiagnostik.
 — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 400—404.
- Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugtiere, 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.
- Lungenegel, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 414.
- Lungenseuche des Rindviehs, Hans Dahmann (Berlin), VI, 281—304.
- Lympe, bakteriologische Untersuchung der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 69—71.
- Lymphoblastosen, Leukämien, — und Myeloblastosen der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Lyssa, Herbert Lubinski und Carl Prausnitz (Breslau), VIII, 1—164.
- Lysin, bakteriophages, s. Bakteriophagie.
 — im Hämoglobinurieblute, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 187—190.
- Malaria und malariaähnliche Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe, Th. Fürst (München), IV, 204—248.
 — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325.
- Malleinreaktion, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 559 bis 562.
- Malleus, Immunisierung gegen, A. Marxer, IV, 383 bis 396.
- Maltafieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- Massenernährung, rationelle, Alfred Gigon (Basel), III, 164—220.
- Maul- und Klauenseuche, K. Trautwein (Insel-Riems), X, 561—696.
- Medinawurm, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 413—414.
- Meningokokken, s. Bakterien.
- 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.
- Multiple Sklerose, Krankheitserreger und Gewebefund bei —. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei — und anderen Spirochätosen, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- Myeloblastosen, Leukämien, Lymphoblastosen und — der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Nahrungsmittel, Die animalischen (und vegetabilischen) — und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
- Neuro- und Dermovaccine, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Neusiedelungen, Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung ders. und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, H. Chr. Nußbaum (Hannover), IV, 329—382.
- Ödem, malignes, s. Gasödemerkrankung, Wundinfektionen.
- Organantigene und ihre biologische Spezifität in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen,

- Friedrich Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- Orientbeule, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 344—349.
- Papageienkrankheit, s. Psittacosis.
- Pappataciefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 361—363.
- s. Malaria.
- 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 bovum, s. Lungenseuche.
- Pneumokokken, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Pneumokokkeninfektionen, Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der — des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie, M. Gundel, XII, 132—267.
- Pocken, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364—365.
- Pockendiagnose, morphologische, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 94—106.
- Pockenformen, leichte, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 47—51.
- Pockenimmunität, Wesen der, G. Sobernheim, VII, 169 bis 176.
- Pockenpustelinhalt, spezifische Gebilde im, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 95—98.
- Pockenvirus, Abarten des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—51.
- Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler (Rostock), VII, 1—132.
- Poliomyelitis anterior in Amerika, neuere Forschungen, J. G. Fitzgerald, I, 219 bis 230.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 366—369.
- Polmonera, s. Lungenseuche.
- Präcipitation bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Proteinkörpertherapie, Grundlagen der, Paul Kaznelson (Prag), IV, 249 bis 281.
- s. Leistungssteigerung.
- Unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der, Martin Claus (Berlin), V, 329 bis 393.
- Proteus vulgaris Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Protozen- und Spirochätenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, Gerhard Elkeles und Enrique Barros, XII, 529—639.
- Quintanaforschung, gegenwärtiger Stand der, H. Werner, III, 378—390.
- Rassenhygiene, Einführung in die, W. Schallmayer (Planegg-Krailling), II, 433 bis 532.
- Rauschbrand, s. a. Gasödeme.
- Recurrrens, s. Malaria.
- Retikuloendotheliales System, Die Bedeutung des — — für die Infektion und Immunität, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- Revaccination, Antikörper und, s. Variola- und Vaccinimmunität, G. Sobernheim, VII, 164—166.
- Rheumatismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365.
- Rickettsiosen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—378, 417—419.
- Rinder, Lungenseuche der, s. Lungenseuche.
- Rindertuberkulose, Bekämpfung der, H. Haupt (Dresden), IV, 397—432.
- Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 543—615.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- s. a. Malleus.
- Rückfallfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—355.
- Ruhr, bacilläre, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 395—398.
- Rundwürmer, s. Würmer.
- Säuglingsschutz, s. Geburtenhäufigkeit usw.
- Säuglingssterblichkeit, Säuglingsschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561 bis 621.
- Scharlach und seine Beziehungen zu Streptokokken, Walther Lehmann, XII, 640—718.
- Schizotrypanum, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 332—334.
- Schlafkrankheitsbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 331—332.

- Schlamm, Abwasserreinigung mit belebtem, A. Seiser, IX, 343.
- Schulgesundheitspflege, Übersicht über den jetzigen Stand der, mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, Solbrig (Breslau), III, 221—228.
- Schutzimpfung, Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven — gegen Tuberkulose, Erwin Berger, XII, 42—131.
- Schutzimpfung gegen Diphtherie, Stand der aktiven, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637 bis 700.
- der Hunde gegen Wut, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556 bis 636.
- gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
- Schutzpockenlymphe, Die Gewinnung der —, A. Groth (München), X, 335—366.
- Schutzwirkung, chemische, der Haut, E. Jena, IX, 564.
- Serodiagnose, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 562 bis 578.
- Serodiagnostik, Augenblicklicher Stand der — der Lues, R. Otto (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), XIII, 686—715.
- der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präzipitation und Komplementbindung), zusammenfassende Studie über ihre Ergebnisse, W. Pfannenstiel (Frankfurt a. M.), VI, 103—232.
- Serologie der Influenza, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Serologische Reaktionen, Die Standardisierung von Heilseren, — — und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Serologischer Luesnachweis, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Seuchen, Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von — vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, Hermann Redetzky, XII, 465—528.
- Seuchenbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 460—462.
- Sklerose, Krankheitserreger und Gewebefund bei multipler—, Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochätosen, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- Sklerose, multiple, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 359—360.
- Sommerdiarrhöen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 398—399.
- Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—867.
- Spezifität, biologische, der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Fr. Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- die, eine zusammenfassende Darstellung, J. G. 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.
- Staub- und Tröpfcheninfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Stellungskrieg, Hygiene in dems., Erich Hesse, II, 1—108.
- Streptokokken, Scharlach und seine Beziehungen zu —, Walther Lehmann, XII, 640—718.
- s. Bakterien.
- Streptokokkenerkrankungen, Bakteriologie und Klinik der —, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
- Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, M. Klimmer und H. Haupt (Leipzig), XI, 364—446 und Nachtrag 771—774.
- Syphilis, Kältehämoglobinurie und, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 214—218.
- s. Luesnachweis, serologischer.
- Syphilisdiagnostik, serologische, im Lichte der neueren Forschung, Traugott Baumgärtel (München), V, 475—531.
- Temperatur und Feuchtigkeit, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Tetanus, s. Wundinfektionen.
- Therapie, unspezifische, mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, Martin Claus (Berlin), V, 329—393.
- Tierkrankheiten durch, Paratyphaceen bedingte, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- Tierkrankheiten, bakterielle, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten, durch E. Martini, VII, 419.
- Tierpocken, Erreger der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 36—43.
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, M. Reuter (Nürnberg), II, 668—747.
- Trachom, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Trichinellen, Trichinose und ihre Abwehr, Georg B. Gruber (Innsbruck), VIII, 165—265.
- Trichinose, s. Trichinellen.

- Trinkwasserchlorung, s. Chlorung.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Tropen, Impfstoffbereitung in den, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 62—65.
- Tröpfchen- und Staubinfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Trypanosomen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—332, 415—416.
- Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg, Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
- praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen —, Erwin Berger, XII, 42—131.
- -Immunität, J. Petruschky, I, 189—218.
- Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Tuberkulosebekämpfung, s. Tuberkulosesterblichkeit.
- Tuberkuloseschutzimpfungen, A. Calmette und W. Schäfer, IX, 54.
- mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
- Tuberkulosesterblichkeit, 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 bis 256.
- Typhus-Coligruppe s. Bakterien.
- Ultravisiblen Virusarten, antigenen Eigenschaften der, E. Schultz, IX, 184.
- „United Staates Public Health Service“, die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des, J. G. Fitzgerald, I, 1 bis 27.
- Vaccine, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- s. Influenzavaccine.
- Neuere Arbeiten über Variola und —, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Vaccineepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 87—91.
- Variola, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- Variola und Vaccine, Neuere Arbeiten über —, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Variolaepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 91—94.
- Variola- und Vaccineimmunität, Wesen der, G. Sobernheim (Bern), VII, 133 bis 183.
- Variola-Vaccineerreger, Generalisation des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 55—59.
- Variola-Vaccinevirus, Resistenz des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 65—69.
- Verdauungsvorgänge, parenterale, über den Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis ders. (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft.) A. Rothacker, I, 423—459.
- Vererbung s. Immunität.
- Verruga peruviana s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365—366, 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.
- Virulenzprüfung des Impfstoffes s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Virusarten, antigenen Eigenschaften der ultravisiblen, E. Schultz, IX, 184.
- Viruses, The in vitro cultivation of filterable —, G. Hardy Eagles (London), XIII, 620—640.
- Vitamingedanke, Entwicklung des, in der Bakteriologie, M. Knorr (Erlangen), VII, 641—706.
- Volksschulhausneubau, Die Hygiene im modernen —, Walter Schnell (Halle), XI, 701—770.
- Weil-Felixsche Reaktion, Theorie, Methodik und Fehlerquellen, Georg Wolff (Berlin), V, 532—596.
- Weil-Felixsche Reaktion s. Fleckfieber.
- Weilsche Krankheit, Walther Fromme-Dahlem, IV, 21 bis 99.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355 bis 356.
- Wohnungen s. Neusiedelungen.
- Wolhynisches Fieber s. Quintanaforschung.
- Wundinfektionen, anaerobe, Eugen Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Wurmeier, mechanische Verbreitung von, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306.
- Würmer s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 299—306, 413 bis 414.
- Wut, Die Schutzimpfung der Hunde gegen —, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556—636.