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

NEUNZEHNTER BAND

MIT 60 ABBILDUNGEN

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1937

ISBN-13:978-3-642-90534-6 e-ISBN-13:978-3-642-92391-3
DOI: 10.1007/978-3-642-92391-3

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

Einführung.

„Die Filterung der Atemluft und deren Bedeutung für Staubkrankheiten" wird von F. LEHMANN aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für Arbeitsphysiologie in Dortmund in grundlegender Weise bearbeitet.

Auf dem Gebiete der „synthetischen Malariamittel" sind wiederum gewaltige Fortschritte erzielt worden. F. M. PETER-Leverkusen stellt das ihm vertraute Material dar.

Aus der Bundesanstalt für Tierseuchenbekämpfung in Moedling bei Wien beschreibt J. MICHALKA „den heutigen Stand der Diagnostik und Immunotherapie der Schweinepest".

Unter Berücksichtigung der Originalarbeiten haben PAUL KALLÓS und LISELOTTE KALLÓS-DEFFNER-Uppsala eine ausführliche Darstellung „der experimentellen Grundlagen der Erkennung und Behandlung der allergischen Krankheiten" gegeben. Hoffentlich dient diese Übersicht dazu, die bisher vielfach in der Literatur verbreiteten einseitigen und lückenhaften, ja oft geradezu irreführenden Darstellungen der Entwicklung dieses Gebietes, wie sie sich vor allem in neuzeitlichen Monographien, die von klinischer Seite geliefert worden sind, finden, etwas zu berichtigen. Als sehr nützlich wird sich zweifellos die von den Autoren gelieferte tabellarische Darstellung der bei Überempfindlichkeitskrankheiten gebuchten Befunde (S. 252 f.) erweisen. Diese gibt zum ersten Male das Gebiet in einer derartig umfassenden und übersichtlichen Form wieder.

G. DOMAGK, I.G.-Farbenindustrie-Elberfeld, bietet uns eine sehr aktuelle Übersicht über „die Bedeutung des Stoffwechsels für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie der bösartigen Geschwülste". Das wichtige Gebiet soll in unseren Ergebnissen dauernd, dem neuesten Stande entsprechend, weiter bearbeitet werden.

Wesentlich ist es, daß nunmehr eine sorgfältige Bearbeitung über „den heutigen Stand der Erforschung der Chagaskrankheit" von RUGE und RÖPER, Hygienische Abteilung des Sanitätsamtes der Marinestation der Ostsee, vorliegt.

J. JUSATZ-Berlin stellt am Schluß die Arbeiten zusammen, welche „über die Beeinflussung des Immunitätszustandes durch Vitamine" erschienen sind.

Wiesbaden, im Mai 1937.

Der Herausgeber.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I. **Lehmann**, Professor Dr. G., Die Filterung der Atemluft und deren Bedeutung für Staubkrankheiten. (Mit 29 Abbildungen) 1

II. **Peter**, Dr. F. M., Die synthetischen Malariamittel 88

III. **Michalka**, Dozent Dr. J., Der heutige Stand der Diagnostik und Immunotherapie der Schweinepest 127

IV. **Kallós**, Dr. P. und Dr. Liselotte **Kallós-Deffner**, Die experimentellen Grundlagen der Erkennung und Behandlung der allergischen Krankheiten. (Mit 8 Abbildungen) 178

V. **Domagk**, Professor Dr. G., Die Bedeutung des Stoffwechsels für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie der bösartigen Geschwülste 308

VI. **Ruge**, Geschwaderarzt Privatdozent Dr. H. und Dr. E. **Röper**, Der heutige Stand der Chagaskrankheit mit besonderer Berücksichtigung der Epidemiologie und der Übertragungsversuche auf Säugetiere. (Mit 20 Abbildungen) 352

VII. **Jusatz**, Dr. H. J., Dozent für Hygiene an der Universität Berlin. Die Beeinflussung des Immunitätszustandes durch Vitamine. (Mit 3 Abbildungen) 464

Namenverzeichnis 498

Sachverzeichnis 509

Inhalt der Bände 1—19 516

I. Die Filterung der Atemluft und deren Bedeutung für Staubkrankheiten.

Von

GUNTHER LEHMANN - Dortmund[1].

Mit 29 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

I. Die menschliche Nase als Staubfilter 2
1. Ältere Untersuchungen und Einleitung 2
2. Die Messung des Staubbindungsvermögens der Nase 3
a) Das Prinzip 3
b) Technische Ausführung 3
c) Die praktische Handhabung 5
d) Die Auswertung der Konimeterplättchen 7
α) Das mikroskopische Auszählverfahren 8
β) Die photometrische Methode 9
3. Die Bedeutung der Korngröße und der chemischen Natur des Staubes für die Bindung in der Nase 11
4. Die Zuverlässigkeit der Meßergebnisse und ihre Unterschiede von Mensch zu Mensch 13
5. Der Mechanismus der Staubbindung in der Nase 17
a) Grundsätzliches und Modellversuche 17
b) Tierversuche und daraus zu ziehende Folgerungen 22
II. Die Bedeutung des Nasenfilters für die Entstehung von Staubkrankheiten . . 26
1. Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Silicose und Staubbindungsvermögen der Nase 26
a) Untersuchungen an Ruhrbergleuten 27
b) Der Index der Gefährdung 38
c) Untersuchungen an Mansfelder Bergleuten 40
d) Untersuchungen an Arbeitern in Fabriken feuerfester Steine 47
e) Untersuchungen an Schleifern 50
f) Untersuchungen an Sandstrahlbläsern 55
2. Die Bedeutung des Staubbindungsvermögens der Nase für die Erkrankungen in Thomasschlackenmühlen 56
3. Die Bedeutung des Staubbindungsvermögens der Nase für das Eindringen unspezifischen Staubes in die Lunge und für Infektionen der Atmungsorgane 60
III. Die Ergänzung des Nasenfilters durch technische Mittel 62
1. Die Bekämpfung von Staubgefahren in der Technik 62
2. Die Bedingungen, denen eine wirksame Staubmaske genügen muß 63
a) Die Beurteilung im Betrieb 63
b) Die Filterleistung 65
c) Der Atemwiderstand 67
d) Sonstige Bedingungen 70
3. Untersuchungen über die Zweckmäßigkeit einzelner Masken 71
a) Methodisches 71
b) Ergebnisse der Untersuchung 73
4. Abschließende Beurteilung der Maskenfrage 85
Literatur 86

[1] Aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für Arbeitsphysiologie, Dortmund-Münster.

I. Die menschliche Nase als Staubfilter.

1. Ältere Untersuchungen und Einleitung.

Die Ansicht, daß die oberen Luftwege, insbesondere die Nase, den tieferen Luftwegen und der Lunge als Schutzorgan vorgeschaltet ist, dürfte sehr alt sein, die Kenntnisse über den Grad der durch die oberen Luftwege gegebenen Schutzwirkung im einzelnen sind aber erst sehr jungen Datums. Noch heute findet man in den physiologischen und hygienischen Lehrbüchern, ebenso wie in den Lehrbüchern der Nasenheilkunde in der Regel kaum mehr als einen Hinweis darauf, daß diese Schutzfunktion aus der Erwärmung und Anfeuchtung der Atemluft sowie ihrer Reinigung von Staub besteht. Während über die Anfeuchtung und Erwärmung eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt worden sind, so daß wir die Verhältnisse heute einigermaßen überblicken können (s. z. B. PERWITZSCHKY), blieb die Funktion der Nase als Staubfilter ganz unbeachtet.

Im Jahre 1886 machte ASCHENBRANDT in Würzburg einige Versuche über die Staubbindung der Nase. Er blies staubhaltige Luft durch ein Nasenloch ein und ließ sie bei verschlossenem Nasenrachen zum anderen Nasenloch wieder austreten. Er stellte fest, daß Salmiaknebel ohne weiteres wieder austreten, während er von dem eingeblasenen Stärkemehl auf der anderen Seite nichts mehr herauskommen sah. Er schloß daraus, daß die Nase wohl groben, aber nicht feinen Staub zurückzuhalten vermag. KAYSER wiederholte die Versuche ein Jahr später mit der gleichen Methode, benützte aber nicht Stärkemehl, sondern Magnesiapulver. Er sah, daß, entsprechend den Beobachtungen ASCHENBRANDTs, Staub an der hinteren Rachenwand haften blieb, fand aber auch, daß andererseits eine beträchtliche Menge des Staubes zum anderen Nasenloch wieder herauskam. Ähnliche einfache Versuche machte BLOCH im Jahre 1888. Er stellte fest, daß die Staubbindung in der Nase offenbar unvollständig ist, und daß die Größe der Staubkörnchen für den Grad der Staubbindung eine Rolle spielen muß.

Obwohl diese Befunde in keiner Weise erschöpfend waren, insbesondere keiner der drei Autoren den Versuch gemacht hatte, etwas Quantitatives über die Staubbindung in der Nase auszusagen, wurden 45 Jahre lang weitere Untersuchungen über diesen Gegenstand nicht mehr für notwendig gehalten, trotzdem in der Zwischenzeit die gewerbehygienische Bedeutung des Staubes erkannt, und eine große Anzahl von Arbeiten über Staub und Staubgefahren durchgeführt wurden. Am nächsten kamen dem uns hier interessierenden Problem K. B. LEHMANN und sein Mitarbeiter SAITO, später DRINKER, THOMSON und FINN ISHIKAWA und DRINKER sowie BROWN in Boston, schließlich MAVROGORDATO in Südafrika, welche Untersuchungen darüber ausführten, wieviel von dem eingeatmeten Staub im Körper zurückbleibt. Sie führten aber in ihren Untersuchungen eine Trennung zwischen den oberen und tieferen Luftwegen nicht durch, so daß sie nichts darüber aussagen konnten, wie groß die Wirkung der Nase als Staubfilter ist.

Wenn wir die alten Untersuchungen über die Funktion der Nase als Staubfilter wieder aufnahmen, so waren hierfür drei Gründe maßgebend. Einmal schien es uns rein physiologisch wichtig, über das Ausmaß der an sich niemals

bezweifelten Schutzfunktion der Nase etwas Sicheres aussagen zu können. Ferner glaubten wir durch das Studium der Nase als Staubfilterorgan zu einem tieferen Verständnis des eigenartigen und durch die bisher bekannten Tatsachen in keiner Weise verständlichen Baues des Naseninnern zu kommen. Vor allem aber leitete uns das praktische Interesse, das wir an der Bedeutung der Schutzfunktion der Nase für die gewerblichen Stauberkrankungen der Lunge, insbesondere für die Silicose haben.

2. Die Messung des Staubbindungsvermögens der Nase.

a) Das Prinzip.

Die erwähnten älteren Autoren hatten die Staubbindungsfähigkeit der Nase dadurch untersucht, daß sie einen Luftstrom mittels eines Glaskatheters in ein Nasenloch einbliesen, um ihn bei aktiv oder passiv verschlossenem Schlundkopf an dem anderen Nasenloch wieder austreten zu lassen. Es schien nicht zweckmäßig, dieses Verfahren weiter auszubauen, da hierbei im Gegensatz zu den natürlichen Verhältnissen beide Nasenseiten hintereinander durchflossen werden, die eine davon in einer dem natürlichen Einatmungsstrom entgegengesetzten Richtung. Auch mußten bei dieser Anordnung die Strömungsverhältnisse im Nasenrachenraum von den natürlichen grundverschieden sein. Da wir erwarten mußten, daß die Wirbelbildung der strömenden Luft in Nase und Nasenrachenraum für die Staubabscheidung von Bedeutung ist, so schien es notwendig, die Anordnung bei der Untersuchung so zu treffen, daß die Strömungsverhältnisse von den natürlichen nicht oder doch nur möglichst wenig verschieden sind.

Die Untersuchungen bei natürlicher Atmung zu machen, war nicht möglich, da es grundsätzliche Schwierigkeiten bereiten würde, bei natürlicher Atmung aus dem Rachen eine genügend große Luftprobe zu entnehmen, um die Menge des Staubes festzustellen, welche die Nase passiert hat. Um diesen Schwierigkeiten zu begegnen, wählten wir für unsere Meßeinrichtung das Prinzip, einen Strom staubhaltiger Luft in die Nasenlöcher einzublasen und bei angehaltenem Atem durch den Mund wieder austreten zu lassen (LEHMANN 1, 2). Es ist dann nur notwendig, die Staubkonzentration des in die Nase eintretenden und aus dem Munde austretenden Luftstromes zu ermitteln, um hieraus die Filterwirkung der Nase festzustellen. Eine eventuelle Staubabscheidung in der Mundhöhle durfte vernachlässigt werden, da von vorneherein zu erwarten war, daß sie relativ zu der Abscheidung in der Nase nur sehr gering sein würde. Bei dieser Meßtechnik ist es notwendig, daß die untersuchte Person während der Durchführung der Messung den Atem anhält. Es ist andererseits notwendig, daß sie, ohne zu pressen, die Luft durch Nasenrachenraum und Mundhöhle passieren läßt. Es zeigte sich jedoch, daß es bei einigem guten Willen allen Menschen leicht möglich ist, diese Bedingungen zu erfüllen.

b) Technische Ausführung.

Nachdem auf Grund dieses Prinzips zunächst behelfsmäßig eine Einrichtung hergestellt worden war, mit der wir praktische Erfahrungen sammeln konnten, ließen wir die in Abb. 1 im Schema und in Abb. 2 und 3 in Vorder- und -Rück-

ansicht dargestellte Meßeinrichtung zur Durchführung der Untersuchungen bauen[1]. Die Einzelheiten des Apparates sind folgende:

Eine kleine durch einen Elektromotor angetriebene Kolbenpumpe P liefert einen Luftstrom, der durch Regulieren eines Vorschaltwiderstandes oder auch durch Verstellen des Hahnes H, der in die Zuleitung zur Pumpe eingesetzt ist, verändert werden kann. Wir

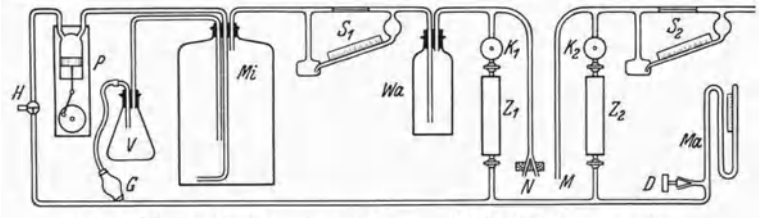


Abb. 1. Schema des Apparates zur Messung des Staubbindungsvermögens.

arbeiten in der Regel mit einem Luftstrom von 6—8 Litern pro Minute. Den Luftstrom stärker zu wählen, ist nicht zweckmäßig, da er sonst im Rachen fühlbar wird und zu Abwehrreflexen führt. Mit dem Luftstrom wesentlich herunterzugehen, empfiehlt sich nicht, da sonst die Durchspülung der Nasen- und Mundhöhle zu lange Zeit in Anspruch nehmen würde.

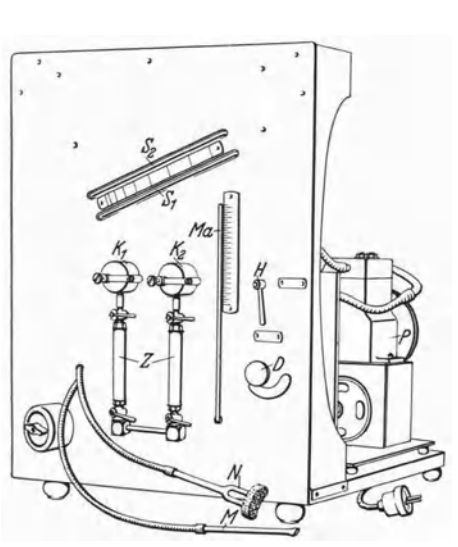


Abb. 2. Apparat zur Messung des Staubbindungsvermögens (Vorderansicht).

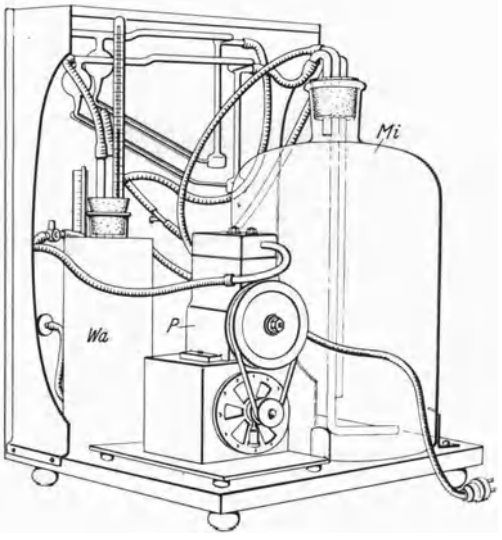


Abb. 3. Rückansicht des Apparates.

Von der Pumpe wird die Luft in die Mischflasche Mi geleitet, wo sie dicht über dem Boden austritt. Die Mischflasche hat eine Größe von etwa 10 Litern und wird durch eine aus dem kleinen Vorratsgefäß V kommende Leitung mit Staub versehen. Ein Handballgebläse G dient dazu, die gewünschte Staubmenge in die Mischflasche zu bringen. Von der Mischflasche strömt die Luft zu dem auf dem oberen Teil der Frontplatte des Apparates sichtbaren Strömungsmesser S_1, der dazu bestimmt ist, die von der Pumpe gelieferte und in die Nase eingeblasene Luftmenge zu messen. Die Luft gelangt dann weiter in eine mit Wasser gefüllte Waschflasche Wa, die durch elektrische Heizung auf 37° erwärmt wird. Ein Thermometer gestattet es, die Temperatur zu kontrollieren. Während die Heizung eingeschaltet ist, brennt ein Kontrollämpchen, damit nicht das rechtzeitige Abstellen der Heizung vergessen und das Wasser zu stark erwärmt wird.

[1] Der Apparat wird von der Firma Dr. Taurke, Dortmund, Saarbrückerstr., hergestellt.

Die Waschflasche *Wa* hat den Zweck, die Luft anzufeuchten und anzuwärmen, sowie die in dem Staub befindlichen gröberen Körnchen zurückzuhalten. Der Staub, welcher durch die Waschflasche gegangen ist, ist von verhältnismäßig einheitlicher Korngröße. Kurz hinter der Waschflasche ist in die Luftleitung mit einem T-Stück eine Meßeinrichtung K_1 eingeschaltet, welche zur Bestimmung der Staubkonzentration des in die Nase eingeblasenen Luftstromes dient.

Zur Messung des Staubgehaltes benützen wir das Konimeterprinzip, das z. B. den Apparaten von Owens, Heymann und den Zeissschen Apparaten zugrunde liegt (Übersicht s. bei Lederer). Ein Metallzylinder Z_1, von etwas mehr als 10 ccm Inhalt, der oben und unten durch einen Hahn abgeschlossen wird, wird von unten her evakuiert. Bei entsprechender Stellung des Dreiwegehahnes *H* wird die Saugleitung der Pumpe *P* mit dem Manometer *Ma* und der zu den Zylindern Z_1 und Z_2 führenden Leitung in Verbindung gesetzt. Die Düsenschraube *D* dient dazu, den entstehenden Druck zu regulieren. Nachdem an dem Manometer der Druck von 160 mm Hg erreicht wird, werden die unteren Hähne der Zylinder *Z* geschlossen. Die Größe der Zylinder *Z* ist so berechnet, daß sie bei einem Druck von 160 mm Hg genau 10 ccm Luft von normalem Druck ansaugen, wenn der obere Hahn geöffnet wird.

Beim Öffnen des oberen Hahnes werden 10 ccm Luft aus dem zur Nase fließenden Luftstrom abgesaugt und treten durch eine Düse von 3 mm Durchmesser in die Konimeterkammer ein. Die runde Konimeterkammer ist mit einem durch Schraubverschluß festgehaltenen Deckel versehen, an dessen Innenseite eine 1,5 mm dicke, runde Glasscheibe durch kleine Klammern festgehalten wird. Die Düse steht der Mitte dieser Glasscheibe im Abstand von 1 mm gegenüber. Beim Ansaugen schlägt sich daher der Staub auf dem Glasplättchen nieder und bildet einen gleichmäßigen runden Fleck. Ein besonderes Präparieren der Oberfläche des Glases durch stark verdünnten Canadabalsam wurde von uns früher angewendet, später aber als überflüssig wieder aufgegeben.

Der zur Nase fließende Luftstrom gelangt durch einen Gummischlauch zu dem Nasenstück *N*, das aus einem ypsilonförmigen Glasrohr besteht, dessen beide Schenkel durch mit Gummiverbindungen aufgesetzten Glasröhrchen verlängert und leicht beweglich gemacht worden sind. Diese Glasröhrchen durchbohren eine Moosgummiplatte, die, an den Naseneingang angepreßt, dazu dient, die notwendige Abdichtung herzustellen. Bei dieser Anordnung wird vermieden, daß die Luft zuführenden Röhrchen in die Nase selbst hereinragen, damit die Strömungsverhältnisse im Naseninnern so wenig wie möglich beeinflußt werden.

Das Mundstück *M* besteht aus einem einfachen Glasrohr, das zur Desinfektion abgeschraubt werden kann. Von ihm führt ein Schlauch zu dem Konimeter K_2, das in allen Einzelheiten dem ersten Konimeter vollkommen gleicht. Zuletzt gelangt die Luft zu dem Strömungsmesser S_2.

c) Die praktische Handhabung.

Das Beobachten der beiden Strömungsmesser während der Durchführung einer Messung ermöglicht jederzeit ein Urteil darüber, ob genügend Luft durch Nase, Rachen und Mund strömt. Wenn bei angesetztem Nasen- und eingeführtem Mundstück der zweite Strömungsmesser auf Null stehenbleibt, so liegt das in der Regel daran, daß der Untersuchte unwillkürlich mit dem hinteren Teil des Zungenrückens den Weg vom Schlundkopf zur Mundhöhle absperrt. Die Folge davon ist meist sehr bald ein Druckgefühl im Mittelohr. Zeigt der zweite Strömungsmesser einen höheren Wert als der erste, so wird der Atem nicht richtig angehalten und der einströmenden Luft Ausatmungsluft beigemengt. Steigt die Flüssigkeitssäule in dem zweiten Strömungsmesser nur stoßweise in die Höhe, so wird der Luftstrom durch intermittierendes Anlegen des Zungenrückens unterbrochen. Auch in diesem Falle darf die Messung noch nicht ausgeführt werden, da sich erfahrungsgemäß meist falsche Werte ergeben. Zweckmäßig läßt man vor Ausführung einer Messung den zu Untersuchenden einige Male üben, bis er in der Lage ist, die Luft ungehindert durchströmen zu lassen. Bei manchen Personen ist es notwendig, durch entsprechende Anweisungen über die richtige Haltung der Zunge die Übung zu unterstützen. Man gibt z. B. den Auftrag, eine Phonationsstellung einzunehmen. Nachdem eine anfänglich oft vorhandene Scheu vor der Apparatur überwunden ist, macht die richtige Haltung der Zunge in der Regel keine großen Schwierigkeiten mehr.

Vor Ausführung der eigentlichen Messung läßt man zunächst ein paar tiefe Atemzüge machen, dann bei mäßig tiefer Einatmung den Atem anhalten. Dann wird das Nasen-

stück angesetzt und das Mundstück eingeführt. Beide werden zweckmäßig von dem zu Untersuchenden selbst festgehalten. Nachdem die Luft gleichmäßig mindestens 5 Sekunden durch Nase und Mund geströmt ist, kann man bei einem Luftstrom von 6 Litern pro Minute annehmen, daß Nasen- und Mundhöhle gleichmäßig durchspült sind. Nunmehr wird zuerst das Konimeter an der Nasenseite durch Öffnen des oberen Hahnes in Tätigkeit gesetzt und sofort danach auch der obere Lufthahn an dem zweiten Konimeter geöffnet. Das Zeitintervall zwischen dem Öffnen des Hahnes am ersten und am zweiten Konimeter soll etwa der Zeit entsprechen, die ein Staubteilchen braucht, um vom ersten zum zweiten Meßinstrument zu gelangen. Wird die Entnahme in dieser Weise durchgeführt, so werden Fehler, die durch kleine Unregelmäßigkeiten der Staubverteilung in der Durchströmungsluft entstehen könnten, vermieden.

Die Messung der Staubkonzentration mit Hilfe von Konimetern bereitet gewisse grundsätzliche Schwierigkeiten, weil sich niemals mit Sicherheit der gesamte, in der Luft schwebende Staub niederschlägt. Die großen Differenzen, die sich bei Messungen der Staubkonzentration in staubgefüllten Räumen mit Konimetern immer ergeben, kommen vor allem daher, daß auch bei gleicher Korngröße des Staubes und gleicher Ansaugegeschwindigkeit der Prozentsatz des niedergeschlagenen Staubes wesentlich von der Temperatur der Luft, deren Feuchtigkeitsgehalt sowie von der Temperatur der Platte abhängt, auf welcher der Staub zum Niederschlag gebracht werden soll. Unsere Apparatur hat den Zweck, die prozentuale Abnahme der Staubkonzentration zu erfassen, welche zwischen der Messung in dem Konimeter K_1 und der Messung in dem Konimeter K_2 eintritt. Die Frage, ob in den Konimetern wirklich 100% des Staubes gemessen wird, ist daher für unsere Zwecke belanglos. Notwendig ist aber, daß der zum Niederschlag kommende Prozentsatz des Staubes an beiden Meßstellen genau der gleiche ist. Das kann nur dadurch erreicht werden, daß auch die relative Feuchtigkeit der Luft, die Temperatur der Luft und der Meßeinrichtung an beiden Stellen gleich ist.

Würden wir die staubhaltige Luft direkt aus der Mischflasche zur Nase fließen lassen, so würde sie in dem Konimeter 1 trocken und von Zimmertemperatur sein, zu dem Konimeter 2 gelangt aber die aus dem Mund ausströmende Luft, die sich bei der Passage durch die Nase und den Mund erwärmt und mit Feuchtigkeit angereichert hat. Die Meßbedingungen würden also an beiden Stellen verschieden sein. Der Einbau der Waschflasche *Wa* ermöglicht es, die Luft, welche dem Konimeter K_1 zuströmt, zu erwärmen und anzufeuchten. Da sie sich aber bei der Passage durch die Gummischläuche, ebenso wie die aus dem Mund kommende Luft, bis zur Erreichung der Konimeter bereits mehr oder weniger abkühlen würde, genügt der Durchgang durch die erwärmte Waschflasche allein noch nicht, um exakte Meßbedingungen zu schaffen. Bei der praktischen Durchführung von Messungen ist daher folgendes zu beachten:

Zunächst werden die zu Mund- und Nasenstück führenden Schläuche direkt miteinander gekoppelt. Nachdem das Wasser in der Waschflasche auf 37° erwärmt ist, wird die Pumpe in Tätigkeit gesetzt. Der Luftstrom sorgt nunmehr für eine gleichmäßige Vorwärmung der Gummischläuche. Nach höchstens 10 Minuten haben sich erfahrungsgemäß stabile Verhältnisse eingestellt. Wird jetzt eine Messung durchgeführt, so strömt die Luft mit einer Temperatur von etwa 30° an dem Konimeter K_1 vorbei und ist, wie wir uns wiederholt überzeugten, mit Wasserdampf gesättigt. Sie tritt mit etwa 29° in die Nase ein, erwärmt sich bei der Passage durch Nase und Mund wieder um etwa 2° und gelangt, ebenfalls mit Wasserdampf gesättigt und mit einer Temperatur von etwa 30°, zu dem zweiten Konimeter. Werden die Messungen schnell hintereinander durchgeführt, so bleiben die einzelnen Teile des Apparates richtig temperiert. Tritt jedoch zwischen den einzelnen Messungen eine größere Pause ein, so muß wieder Kurzschluß zwischen Nasen- und Mundschlauch hergestellt und durch entsprechend langdauernden Leerlauf dafür gesorgt werden, daß die Temperaturverteilung wieder die gewünschte wird.

Eine Störung dieser Verhältnisse tritt unter Umständen bei abnormen Zimmertemperaturen ein. Nach Möglichkeit soll daher die Temperatur der Räume, in denen die Messungen vorgenommen werden, stets nahe bei 20° liegen. Sinkt die Temperatur ausnahmsweise unter 18°, so kann durch entsprechend längeres Leerlaufen des Apparates noch eine richtige Messung erreicht werden. Der Fehler, der bei zu niedriger Raumtemperatur entsteht, liegt in der Richtung, daß das Staubbindungsvermögen der Nase schlechter erscheint als es tatsächlich ist, während umgekehrt bei Zimmertemperaturen von über 26° sich leicht Falschmessungen ergeben, bei denen das Staubbindungsvermögen besser erscheint, als es ist.

In den Leitungen des Apparates schlägt sich Kondenswasser nieder, das entleert werden muß, wenn seine Menge zu groß wird. Gelegentlich kommt es auch vor, daß ein Wassertropfen bei der Probeluftentnahme mitgerissen wird. Ist das Staubplättchen feucht, so muß die Messung verworfen und die Düse trocken gewischt werden.

Vor der Ausführung von Messungen ist es unbedingt zu empfehlen, sich von dem richtigen Funktionieren des Apparates zu überzeugen. Nach dem Warmlaufenlassen (s. o.) wird daher ein Leerversuch vorgenommen, bei dem Nasen- und Mundschlauch miteinander verkoppelt bleiben. Wird jetzt mit den beiden Konimetern unmittelbar nacheinander eine Luftentnahme vorgenommen, so muß die Auswertung der beiden Staubflecken nach einer der unten beschriebenen Methoden den gleichen Wert liefern. Praktisch darf eine Übereinstimmung dieser Messungen bis auf 5% als befriedigend angesehen werden.

Stimmen die von beiden Konimetern erhaltenen Werte nicht überein, so kann der Fehler in einer ungleichmäßigen Anwärmung des Apparates begründet sein. Es wird dann bei öfterer Wiederholung des Versuchs, wobei das sich bildende Kondenswasser aus den Düsen ausgewischt wird, der Fehler immer kleiner werden und allmählich verschwinden. Bleibt der Fehler bestehen, so kann er auf einer Undichtigkeit eines der 4 Vakuumhähne an den Zylindern bestehen. Die Dichtigkeit dieser Hähne läßt sich leicht in folgender Weise prüfen: Die Zylinder werden bei entsprechender Öffnung der Hähne durch die Pumpe evakuiert, dann werden bei einer bestimmten Manometerstellung die unteren Hähne geschlossen. Durch Öffnen der Düsenschraube *D* wird die zu den Zylindern führende Vakuumleitung auf normalen Luftdruck gebracht und 5 Minuten gewartet. Dann wird wiederum evakuiert, zuletzt der Hahn auf „Drücken" gestellt und mit Hilfe der Düsenschraube das Manometer auf das gleiche Niveau wie anfangs gestellt. Wird jetzt einer der unteren Hähne der Zylinder geöffnet, so darf der Quecksilbermeniscus des Manometers nicht nach oben springen. Ist das doch der Fall, so muß einer der beiden Hähne des betreffenden Zylinders undicht sein. Die Hähne müssen dann herausgenommen werden, mit Hahnenfett sorgfältig gefettet, wieder eingesetzt und nochmals geprüft werden.

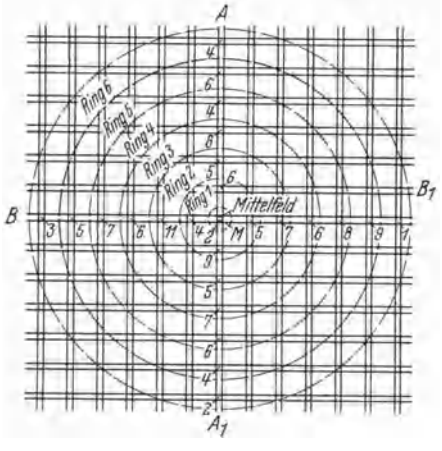
Fehlerhafte Ergebnisse beim Leerversuch können ferner durch ungleiche Düsenstellung hervorgerufen werden. Die Düsen werden durch zwei Muttern, die von vorn und von hinten angebracht sind, gehalten. Durch entsprechendes Lösen und Festziehen der Muttern können die Düsen leicht nach vorn bzw. hinten verstellt werden. Verschieben der Düse nach vorn, also Annäherung an das Glasplättchen, vergrößert die niedergeschlagene Staubmenge. Der Abstand zwischen Düse und Glasplättchen darf aber nicht zu klein sein, da sonst kein gleichmäßig runder Staubfleck entsteht, sondern eine ringförmige Figur.

Ist der Apparat längere Zeit im Gebrauch, so tritt allmählich eine Verschmutzung der Leitungen durch den Staub ein. Nur wenn sie sehr stark ist, können hierdurch unter Umständen Fehlmessungen entstehen. Es ist zweckmäßig, die Schläuche und Glasteile auseinanderzunehmen, sie sorgfältig zu reinigen und zu trocknen, wobei das Durchspülen der Gummischläuche nicht vergessen werden darf.

d) Die Auswertung der Konimeterplättchen.

Der auf dem Glasplättchen niedergeschlagene Staub bildet einen gleichmäßigen Fleck von 3 mm Durchmesser. Für die Auswertung der Staubflecke haben wir zwei Methoden entwickelt, die bei entsprechender Übung als gleichwertig anzusehen sind. Die eine Methode ist ein mikroskopisches Auszählverfahren, das naturgemäß mehr Zeit in Anspruch nimmt als die zweite, photometrisch arbeitende Methode, bei der das Zeisssche „Pulfrich-Photometer" benötigt wird.

α) **Das mikroskopische Auszählverfahren.** Für die Auszählmethode wird die BÜRKERsche Kammer zur Blutkörperchenzählung verwendet. Der Objektträger der Kammer wird zu diesem Zweck mit Haltebügeln armiert, die dazu dienen, die Glasplättchen auf die Kammer aufzudrücken. Das Plättchen wird mit der Staubschicht nach unten auf den Objektträger aufgelegt. Da der mittlere Teil, die eigentliche Kammer, die das Zählnetz trägt, etwas vertieft ist, so besteht nicht die Gefahr, daß der Staubfleck durch das Auflegen verwischt wird. Das Glasplättchen wird nunmehr unter Beobachtung mit dem bloßen Auge so verschoben, daß der Fleck genau über dem eingeätzten Feld der Zählkammer liegt. Die Größe des Fleckes ist so gewählt, daß die bestaubte Fläche einen eingeschriebenen Kreis in dem Quadrat der Zählfläche bildet. Die Kammer wird nun auf den Kreuztisch des Mikroskops aufgelegt und bei tiefstehender Kondensorlinse mit einer etwa 200fachen Vergrößerung beobachtet. Man erkennt im mikroskopischen Bild die unregelmäßig geformten Staubkörnchen, die, sofern die Bestaubung gut ist, nicht miteinander verklebt sind. Bei der relativ großen Staubmenge ist es weder notwendig noch möglich, den ganzen Staubfleck auszuzählen. Wir begnügen uns damit, die mittlere senkrechte und waagerechte Reihe der kleinsten Quadrate von 0,05 mm Seitenlänge auszuzählen.



Reihe	1	2	3	4	5 6 7
	A − M	M − A_1	B − M	M − B_1	$\cdot 10^{-3}$
Ring 6 .	4	2	3	1	$10 \times 236 = 2{,}36$
„ 5 .	6	4	5	9	$24 \times 196 = 4.71$
„ 4 .	4	6	7	8	$25 \times 157 = 3{,}93$
„ 3 .	8	7	6	6	$27 \times 118 = 3{,}19$
„ 2 .	5	5	11	7	$28 \times 78 = 2{,}20$
„ 1 .	6	9	4	5	$24 \times 39 = 0{,}94$
Mittelfeld	2		2		$4 \times 10 = 0{,}04$
					17,37

Es ist also die Staubmenge im Konimeter 1: $R_1 = 17{,}4 \cdot 10^{-3}$
Im Konimeter 2 soll entspr. gefunden sein: $R_2 = 6{,}5 \cdot 10^{-3}$
dann ist: $\mathbf{R_1 - R_2 = 10{,}9 \cdot 10^{-3}}$

$$\text{Staubbindungsvermögen} = \frac{100\,(R_1 - R_2)}{R_1} = \frac{10{,}9 \cdot 100}{17{,}4} = \mathbf{62{,}8\%}$$

Abb. 4. Schema und Beispiel zur Auszählung der Staubflecken.

Man muß damit rechnen, daß die Verteilung des Staubes innerhalb des Fleckes nicht völlig gleichmäßig ist. Vor allem kommt es vor, daß der Staub eine leicht ringförmige Zeichnung ergibt. Würde man daher den Durchschnittsstaubgehalt beliebig herausgegriffener Quadrate bestimmen und auf die ganze Fläche umrechnen, so könnten sich Fehler ergeben. Um diese zu vermeiden, insbesondere um den ringförmigen Aufbau des Staubfleckes zu berücksichtigen, denken wir uns den Staubfleck in konzentrische Ringe zerlegt. Entsprechend den 13 in einer Reihe liegenden kleinsten Quadraten der Zählkammer (s. Abb. 4) ergeben sich ein Mittelfeld und 6 Ringe. Wir addieren also den Staubgehalt der 4 ganz außen (im Ring 6) liegenden Quadrate miteinander und multiplizieren mit der Zahl, welche der Fläche des Ringes entspricht, auf dem sie liegen. Ebenso verfährt man mit den 4 nächsten Quadraten, bis man schließlich zum Mittelfeld gelangt.

Zweckmäßig beginnt man bei *A* (s. Abb. 4) zu zählen und setzt das Zählen über die Mitte *M* bis A_1 fort. Die Zahlenergebnisse werden entsprechend der Tabelle eingetragen. Dann

zählt man von B über M nach B_1. Bei der angewandten Schreibung stehen die zu einem Ring gehörigen Zahlen auf der gleichen Zeile und können bequem addiert werden (Spalte 5 der Tabelle). Sie werden mit den in Spalte 6 eingetragenen Flächenwerten der einzelnen Ringe multipliziert und ergeben die Staubzahlen der einzelnen Ringe in Spalte 7, ausgedrückt in 1000 Teilchen. Die Addition ergibt die gesamte Staubmenge in 10 ccm Luft. Die Differenz zwischen den Staubwerten der beiden Konimeterplättchen $(R_1—R_2)$ ist die in der Nase zurückgehaltene Staubmenge. Wir drücken die zurückgehaltene Menge in Prozenten der Ausgangskonzentration aus und erhalten also

$$\frac{100 \cdot (R_1 - R_2)}{R_1} = \text{Staubbindungsvermögen der Nase.}$$

Das Auszählen von zwei zu einem Versuch gehörigen Plättchen erfordert bei einem geübten Zähler je nach der Staubmenge 10—20 Minuten. Die Übereinstimmung, die bei wiederholtem Zählen von geübten Zählern erreicht wird, beträgt etwa $\pm$ 2%.

β) Die photometrische Methode (LEHMANN 6). Für die photometrische Methode werden die gleichen Konimeterplättchen verwendet wie für die Auszählmethode. Nur tritt an die Stelle der Zählung die Messung des von dem Staubfleck diffus reflektierten Lichtes. Für die Ausführung der Messungen wird das Pulfrich-Photometer in der Kombination, wie es für Messungen reflektierten Lichtes verwendet wird, mit einem Spezialobjekttisch versehen. Dieser besteht aus zwei Teilen. Der unter dem rechten Photometerobjektiv liegende Teil besteht im wesentlichen aus einer schrägen Auflage für das zu untersuchende Konimeterplättchen. Der Winkel, den diese Auflage gegen die Horizontale bildet, ist so gewählt, daß bei Beleuchtung des aufgelegten Glasplättchens mit der Photometerlampe der direkte Glasreflex eben nicht mehr in das Photometerobjektiv hereinfällt.

Wird die Lupe des Photometers hochgeschlagen, so sieht man in schwacher Vergrößerung den Staubfleck und kann das Glasplättchen so verschieben, daß der Staubfleck in der Mitte des Gesichtsfeldes liegt. Die Blende des rechten Photometerschenkels wird dabei so eingestellt, daß sie den Staubfleck eng umschließt. Das ist dann der Fall, wenn die rechte Trommel auf dem Teilstrich 50 steht. Zweckmäßig läßt man daher die rechte Trommel unverändert auf dieser Einstellung.

Als Vergleichsfläche für die Helligkeit des Staubfleckes dient ein unter dem linken Photometerobjektiv liegendes matt-schwarz lackiertes Quarzprisma. Dieses Prisma ist auf den linken Teil des Objekttisches aufgekittet und kann durch eine Stellschraube gegen die Horizontale geneigt werden. Die Neigung ist erforderlich, um die Helligkeit wieder auf den der Eichung zugrunde liegenden Wert bringen zu können. Abb. 5 zeigt das Pulfrich-Photometer mit dem Spezialobjekttisch.

Die photometrische Meßeinrichtung wurde dadurch geeicht, daß zahlreiche Plättchen ausgezählt und photometriert wurden. In Abb. 6 sind Einzelmessungen dieser Eichung eingetragen. Auf der Abszisse sind die abgelesenen Trommelstriche und als Ordinaten die Staubmengen eingetragen. Für den praktischen Gebrauch empfiehlt es sich, die Eichkurve vergrößert zu zeichnen.

Wie Abb. 6 zeigt, ist die Eichkurve keine gerade Linie, d. h. die Menge des von dem Staub reflektierten Lichtes ist der Zahl der Staubkörnchen nicht streng proportional. Die Kurve geht nicht durch den Nullpunkt, sondern schneidet die Abszissenachse bei dem Teilstrich 1,5. Diese Erscheinung beruht

darauf, daß auch die sorgfältigst gereinigte Glasfläche nicht optisch leer ist, sondern eine, wenn auch sehr geringe, Lichtzerstreuung aufweist. Weiterhin zeigt die Kurve einen leicht S-förmigen Verlauf in dem Sinne, daß bei einer verhältnismäßig geringen Staubmenge die Menge des reflektierten Lichtes schneller ansteigt als die Zahl der Staubkörnchen, während umgekehrt bei hohen Staubkonzentrationen die Lichtmenge langsamer zunimmt als die Zahl der Staubkörnchen. Das Verhalten bei den hohen Konzentrationen ist offenbar darauf zurückzuführen, daß das Reflexionsvermögen der einzelnen Staubkörnchen infolge gegenseitiger Überlagerung nicht mehr voll zur Geltung kommt. Entsprechend dürfte wahrscheinlich die Krümmung im Anfangsteil der Kurve darauf zurückzuführen sein, daß Licht, welches von einem Körnchen in der Richtung der Ebene des Objekttisches reflektiert wird, von benachbarten Körnchen nochmals zurückgeworfen wird und so indirekt in das Photometerobjektiv gelangt. Diese Erscheinung muß bei einem bestimmten mittleren Abstand der Staubkörnchen voneinander, also bei einer bestimmten Konzentration, am größten sein.

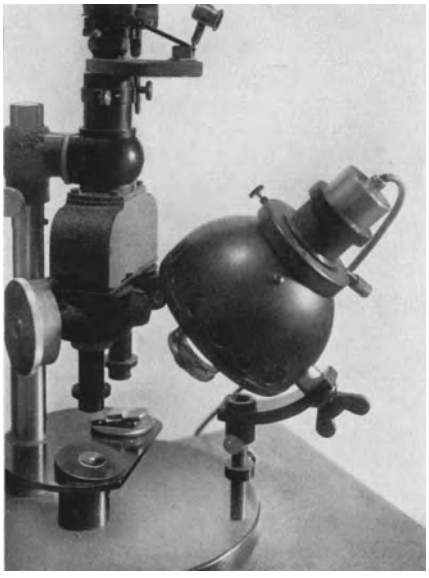


Abb. 5. Pulfrich-Photometer mit Spezialobjekttisch für Staubmessung im reflektierten Licht.

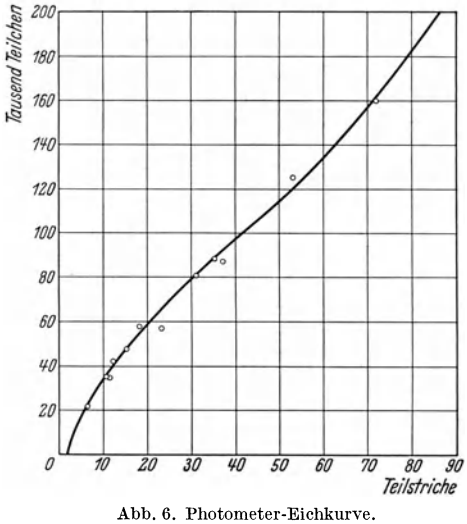


Abb. 6. Photometer-Eichkurve.

Für das praktische Arbeiten mit dem Photometer ist es wichtig, die Vergleichsfläche auf der linken Photometerseite jederzeit wieder auf den richtigen, der Eichkurve entsprechenden Wert einstellen zu können. Zu diesem Zweck ist es vorteilhaft, sich ein Staubplättchen mit einem Deckglas zu versehen, nachdem man es sorgfältig im Mikroskop ausgezählt oder aber mit einem geeichten Photometer gemessen hat. Es ist dann nur notwendig, die linke Trommel auf den diesem Plättchen entsprechenden Wert einzustellen und mit Hilfe der Justierschraube die Vergleichsfläche so zu neigen, daß zwischen dem Standardplättchen und der Vergleichsfläche gleiche Helligkeit besteht.

Zur Durchführung der Messungen ist es notwendig, das Photometer in einem halbdunklen Raum aufzustellen, oder wenn ein solcher nicht bequem zur Hand ist, in einem durch Vorhänge abgeschlossenen dunklen Kasten.

Die photometrische Methode erfordert eine sehr sorgfältige Reinigung der Glasplättchen. Fettflecke, wie sie durch die leiseste Berührung mit dem Finger entstehen, machen große

Fehler. Bei hochgeschlagener Photometerlupe sind derartige Verunreinigungen unschwer zu erkennen. Die Reinigung von Fett erfolgt zweckmäßig durch Xylol. Bestaubte, aber sonst saubere Plättchen werden mit Zellstoffläppchen abgewischt. Für jedes Abwischen wird ein neues Läppchen genommen. Die zurückbleibenden Fasern werden mit einem weichen Pinsel entfernt. Baumwoll- oder Lederläppchen eignen sich weniger, da sie durch die Berührung mit den Fingern sehr schnell Fettspuren aufnehmen. Zerkratzte Plättchen müssen durch neue ersetzt werden.

3. Die Bedeutung der Korngröße und der chemischen Natur des Staubes für die Bindung in der Nase.

Bereits die früher erwähnten alten Versuche über das Staubbindungsvermögen der Nase (KAYSER, ASCHENBRANDT, BLOCH) hatten gezeigt, daß offenbar die Korngröße des zur Prüfung verwendeten Staubes eine wesentliche Rolle spielen muß. Die Tatsache eines großen Einflusses der Korngröße erscheint ohne weiteres einleuchtend, selbst dann, wenn wir uns ins einzelne gehende Vorstellungen über den Mechanismus der Staubbindung in der Nase nicht machen. Da wir von vorneherein beabsichtigten, unsere Untersuchungen in den Dienst der Silicosebekämpfung zu stellen, so war es klar, daß wir zur vergleichenden Messung des Staubbindungsvermögens verschiedener Menschen uns einer Korngröße bedienen mußten, welche dem in den gefährdeten Betrieben in der Luft schwebenden, Silicose erzeugenden Staub entspricht.

Mineralischer Staub, der längere Zeit in der Luft schweben bleibt, weist im allgemeinen Korngrößen auf, die einem Durchmesser von weniger als 10 μ entsprechen. Bei Staub, der sich über mehrere Stunden in Arbeitsräumen schwebend erhält, geht der Durchmesser der einzelnen Staubkörnchen kaum über 3 μ hinaus. Da der Staub in manchen Betrieben direkt bei seiner Entstehung eingeatmet wird, so gelangen zweifellos neben den erwähnten kleinen Schwebeteilchen auch größere Staubkörnchen in das Innere des Körpers. Die praktische Erfahrung zeigt aber, daß die gröberen Teilchen in den Luftwegen liegenbleiben und nicht bis in die Alveolen gelangen. Sie kommen daher für die Erzeugung von silikotischen Veränderungen der Lunge nicht in Frage. Die Entscheidung, welche Korngrößen bis in die Lungenbläschen vorzudringen vermögen, läßt sich auf Grund der mikroskopischen Beobachtung von Staublungen einerseits, und auf Grund von Berechnungen andererseits feststellen.

Die Untersuchungen an silikotischen Lungen, wie sie neuerdings vor allem von JONES zur Stützung seiner Sericittheorie ausgeführt worden sind, haben gezeigt, daß in die Lungenbläschen im allgemeinen nur Staubkörnchen von weniger als 3 μ Durchmesser gelangen. Körnchen von 5 oder gar 10 μ sind selten und finden sich in größeren Mengen erst in den Verzweigungen des Bronchialbaumes. Es ist daher anzunehmen, daß für die Erzeugung von Silicose im wesentlichen die Teilchen unter 3 μ in Frage kommen. Eine kürzlich von FINDEISEN durchgeführte Berechnung steht in guter Übereinstimmung mit diesen Befunden. FINDEISEN führt unter Berücksichtigung der Sedimentation, der BROWNschen Molekularbewegung, der Ausschleuderung an den Kurven und des Randeffektes eine Berechnung der in den einzelnen Teilen der Bronchien und der Lunge zum Niederschlag kommenden Teilchengrößen durch, um hieraus Anhaltspunkte zu gewinnen für die Applikation von Heilmitteln, mit denen man auf ganz bestimmte Stellen der Luftwege einwirken will. Er kommt zu dem Ergebnis, daß bis in die Lungenbläschen selbst im wesentlichen nur Teilchen

von der Größenordnung 1—2 μ gelangen, während alle gröberen Teilchen bereits vorher liegenbleiben. Er stellt weiter die allerdings experimentell noch nicht nachgeprüfte Behauptung auf, daß Teilchen, deren Durchmesser Bruchteile von 1 μ darstellen, zum größten Teil wieder ausgeatmet werden. Wenn diese Behauptung richtig ist, so wäre damit die Frage nach den für die Erzeugung von Silicose verantwortlichen Teilchengrößen dahingehend entschieden, daß Teilchen von 1—2 μ weitaus die gefährlichsten sind. Solange dieser experimentelle Nachweis noch fehlt, müssen wir damit rechnen, daß neben den Teilchen dieser Größenordnung auch noch kleinere als schädigend in Frage kommen.

Diese Überlegungen führten uns dazu, für unsere Vergleichsmessungen einen Staub von einer durchschnittlichen Korngröße von 1—2 μ zu verwenden. Um auch den eventuellen Einfluß der chemischen Natur des Staubes bzw. der Krystallstruktur auszuschalten, wählten wir als Teststaub für unsere Messungen entweder einen Quarzitstaub oder pulverisierten Quarz der Firma *Kahlbaum*. Da der Westerwälder Quarzit, aus dem der Quarzitstaub gewonnen war, einen Quarzgehalt von 95% hatte, so bestand zwischen beiden Staubsorten kein wesentlicher Unterschied. Die Herstellung größerer Mengen von Staubteilchen bestimmter Korngrößen ist eine recht schwierige und technisch kaum zu bewältigende Aufgabe, die um so schwieriger wird, je kleiner die Korngröße ist, die man isolieren will. Die von uns verwendeten Staubarten sind beim Einfüllen in den Apparat keineswegs einheitlich in ihrer Korngröße. Beim Durchgang durch den Apparat jedoch bleiben alle gröberen Teilchen in der Mischflasche bzw. Waschflasche zurück, so daß der in die Nase eingeblasene Staub eine recht einheitliche Korngröße von 0,5—2,5 μ aufweist, mit einem ausgesprochenen Häufigkeitsmaximum bei etwa 1 μ. Teilchen unter 0,5 μ werden bei der Auszählung nicht mehr berücksichtigt.

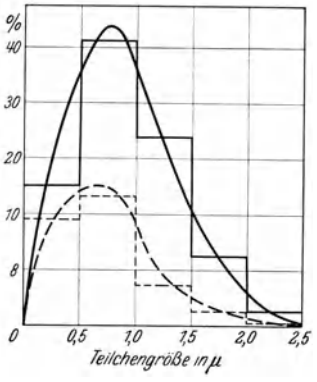


Abb. 7. Staubbindung in der Nase nach Korngrößen getrennt.

Mit Hilfe eines Okularmikrometers und eines Immersionsmikroskops (wegen des Brechungsindex des Quarzes, der dem von Cedernöl gleicht, muß zur Immersion Wasser verwendet werden) maßen wir wiederholt die Teilchengrößen des auf den Plättchen niedergeschlagenen Staubes. In Abb. 7 zeigt die obere Kurve die prozentuale Verteilung des in die Nase einzublasenden Staubes auf die Teilchengrößen von 0,5—2,5 μ. Wir sehen ein deutliches Maximum zwischen 0,5 und 1,0 μ, während nur ganz wenige Teilchen die Größe von 2 μ überschreiten. Bei der Passage durch die Nase tritt eine geringe Verschiebung des Maximums nach links ein. In dem Fall, der unserer Abb. 7 zugrunde lag, wurden von der untersuchten Nase 58% des Staubes zurückgehalten. Die Verteilung des Staubes, der die Nase passiert hat, zeigt die gestrichelte Kurve. Wir sehen daraus, daß eine Nase, die im ganzen 58% zurückhält, von den einzelnen Korngrößen bindet:

Tabelle 1.

0—0,5 μ	24,0%	1,5—2,0 μ	79,0%
0,5—1,0 μ	55,0%	2,0—2,5 μ	79,0%
1,0—1,5 μ	78,5%		

Mit wachsender Korngröße wird demnach die Bindung immer besser. Wir dürfen annehmen, daß von Teilchen, die größer als 5 μ sind, nur noch ganz wenige durch die Nase hindurchgelangen.

Um zu prüfen, ob sich andere Staubsorten annähernd gleicher Korngröße prinzipiell anders verhalten, wurden weitere Versuche mit Kaolin, Magnesiumoxyd und Calciumcarbonat ausgeführt. Die nebenstehende Tabelle stellt die Ergebnisse an drei Versuchspersonen mit den verschiedenen Staubsorten einander gegenüber.

Tabelle 2.

Staubsorte	Name	Zahl der Versuche	Absorption %	M.F. ± %
Kieselstaub . . .	Gr.	32	65,9	2,73
„ . . .	Ha.	17	52,1	3,06
„ . . .	Le.	22	8,3	1,85
Kaolin	Ha.	6	54,5	5,88
„	Le.	6	14,6	4,63
Magnesiumoxyd .	Gr.	6	61,3	2,22
„ .	Ha.	4	31,4	4,63
„ .	Le.	5	11,9	2,34
Calciumcarbonat .	Gr.	5	43,4	2,49

Zu den Resultaten ist zu bemerken, daß sich Kaolin und namentlich Calciumcarbonat für die verwandte Zählmethode viel schlechter eignen als Gesteinsstaub. Es kommt bei diesen Staubsorten sehr häufig zu einem Zusammenballen der einzelnen Staubkörnchen zu größeren Partikelchen, wodurch das Auszählen sehr erschwert wird. Die erhaltenen Werte haben daher nicht die gleiche Sicherheit wie die mit Gesteinsstaub gewonnenen. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache können wir feststellen, daß sich sämtliche untersuchten Staubsorten hinsichtlich der Absorption in der Nase nicht prinzipiell verschieden verhalten. In keinem Falle wurde an der Reihenfolge, daß Gr. die beste und Le. die schlechteste Nase besitzen, etwas geändert.

Wir gewinnen aus der Darstellung die Überzeugung, daß die Bedeutung der chemischen Natur des Staubes gegenüber der der Korngröße mindestens stark in den Hintergrund tritt. Trotzdem bleibt es wahrscheinlich, daß die Krystallstruktur, soweit sie von Einfluß auf die Flugfähigkeit ist, und das spezifische Gewicht der staubbildenden Mineralien auch einen gewissen Einfluß auf die Bindung der betreffenden Staubarten in der Nase haben.

4. Die Zuverlässigkeit der Meßergebnisse und ihre Unterschiede von Mensch zu Mensch.

Es war notwendig, zunächst festzustellen, wieweit überhaupt bei der gleichen Versuchsperson konstante Werte für die Staubbindung erhalten werden können. Wir machten daher zunächst Versuche an einer Versuchsperson, die sich über mehrere Wochen erstreckten. Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist in Abb. 8 dargestellt. Hierbei ist auf der Abszisse die Staubkonzentration in 1000 Teilchen pro 10 ccm Luft eingetragen, die in die Nase gelangt, während als Ordinate die prozentualen Werte des in der Nase zurückgehaltenen Staubes aufgetragen sind. Die Punkte entsprechen Einzelversuchen. Während eine ganze Anzahl von Punkten unmittelbar auf der Nullinie liegen, erheben sich nur ganz wenige Punkte über die Linie von 20%. Die mit einem Ring versehenen Punkte sind Werte, die an Tagen gewonnen wurden, an denen ein ausgesprochener Schnupfen bestand. Die Streuung bewegt sich demnach bei dieser Versuchsperson, wenn wir von den Schnupfenwerten absehen, etwa zwischen 0 und 20%.

Als Durchschnitt aller Werte ergibt sich, daß die Nase nur 8,3% des eingeblasenen Staubes zurückzuhalten vermag.

Ein wesentlich anderes Ergebnis zeigten die Versuche an einer anderen Versuchsperson, die in Abb. 9 in gleicher Weise wiedergegeben sind. Wir sehen hier Werte auftreten, die bis über 80% heraufgehen. Die niedrigsten Werte liegen bei 40%. Der Durchschnitt aller Werte liegt bei 65,9%. Auch bei dieser Versuchsperson sind wir absichtlich so vorgegangen, daß wir die Versuche über mehrere Wochen während der Wintermonate verteilt haben, so daß wir sicher sein dürfen, hierbei alle praktisch vorkommenden Sekretionszustände der Nase erfaßt zu haben. Die Unterschiede, die hierdurch entstehen, sind demnach klein im Vergleich zu dem prinzipiellen Unterschied zwischen den beiden Versuchspersonen.

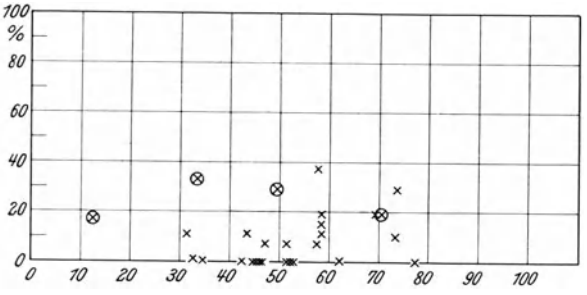


Abb. 8. Einzelmeßergebnisse bei einer Versuchsperson mit schlechtem Staubbindungsvermögen.

Abb. 8 wie auch Abb. 9 lassen erkennen, daß die prozentuale Staubbindung mit steigender Konzentration etwas zunimmt. Angesichts der natürlichen Streuung der Werte scheint es aber berechtigt, bei der Bildung von Durchschnittswerten diese Tatsache zu vernachlässigen.

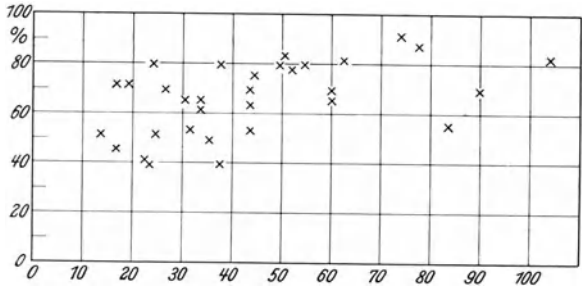


Abb. 9. Einzelmeßergebnisse bei einer Versuchsperson mit gutem Staubbindungsvermögen.

Das wesentliche Ergebnis der beiden ersten Versuchsreihen war der außerordentlich große Unterschied in der Staubbindung zwischen den beiden untersuchten Personen. Durch diese Tatsache wurden wir veranlaßt, die Untersuchung zunächst auf einen größeren Personenkreis auszudehnen, um festzustellen, ob es sich vielleicht bei einer der ersten Versuchspersonen um einen Ausnahmefall handelt. Das Ergebnis der Versuche an 26 Versuchspersonen ist in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt, in der die absorbierte Staubmenge in Prozenten (Stab 6) und der mittlere Fehler (Stab 7) angegeben sind. Die zum Teil sehr kleinen mittleren Fehler erklären sich daraus, daß die Streuung sehr viel kleiner wird, wenn die Messungen unmittelbar nacheinander ausgeführt werden.

Ein Blick auf die Tabelle 3 zeigt, daß wir mit den beiden zuerst eingehend untersuchten Versuchspersonen Gr. und Le. zufällig annähernd den höchsten und niedrigsten Wert, der auf der Tabelle vorkommt, erfaßt hatten. Alle anderen Versuchspersonen verteilen sich relativ gleichmäßig auf das ganze zwischenliegende Bereich. Nasen die mehr als 50% des Staubes zurückhalten,

haben nur 12 Personen. Nasen, die weniger als 30% des Staubes zu binden vermögen, darf man in bezug auf ihre Filtereigenschaft wohl als „schlecht" bezeichnen; das sind in unserem Falle 6 Personen.

Inzwischen blicken wir auf die Erfahrungen zurück, die wir bei mehr als tausend Messungen sammeln konnten. Die Verteilung auf Nasen mit gutem und schlechtem Staubbindungsvermögen ist hierdurch nicht grundsätzlich verändert worden. Die Verteilung auf das Staubbindungsvermögen 10 bis 60% ist nahezu gleichmäßig, nur die Gruppe 60—70% ist um einiges größer als sie bei einer völlig gleichmäßigen Verteilung sein müßte. Trotzdem dürfte im ganzen die Zahl der Personen mit einem Staubbindungsvermögen von weniger als 40% etwas größer sein als die Zahl der Menschen mit gut filternder Nase mit einem Staubbindungsvermögen von über 40%.

Tabelle 3.

Nr.	Name	Geschlecht	Alter in Jahre	Zahl der Versuche	Absorption %	M.F. ± %
1	2	3	4	5	6	7
1	Wa.	männlich	50	3	73,7	4,30
2	Gr.	weiblich	21	32	65,9	2,73
3	Schu.	„	24	8	62,0	3,62
4	Ho.	männlich	56	8	60,3	3,70
5	Schä.	weiblich	43	6	57,5	4,97
6	Ne.	„	26	6	54,6	3,95
7	Sä.	männlich	30	7	54,5	3,82
8	Ro.	weiblich	23	8	52,7	4,05
9	Schö.	männlich	21	8	52,3	5,68
10	Ha.	weiblich	22	17	52,1	3,06
11	Gu.	„	24	7	51,4	3,73
12	Ste.	„	40	6	50,3	3,19
13	Sza.	männlich	32	6	49,0	1,05
14	Gru.	„	52	5	46,5	3,42
15	Dr.	„	21	8	43,9	6,99
16	Nef.	„	30	6	43,7	7,79
17	Ki.	„	30	8	41,1	4,64
18	Lü.	„	53	8	34,8	5,56
19	Kö.	weiblich	21	10	30,1	5,80
20	Ge.	„	20	6	29,7	2,28
21	Kr.	männlich	40	8	20,5	5,59
22	Ke.	„	30	6	19,0	4,10
23	Neu.	„	30	17	18,7	2,88
24	Hi.	„	22	4	17,9	0,71
25	Gra.	„	40	7	9,27	4,90
26	Le.	„	36	22	8,3	1,85

Bereits die oben wiedergegebenen Messungen, die im Laufe mehrerer Monate an zwei Versuchspersonen durchgeführt worden sind, lassen erkennen, daß für ein und denselben Menschen über längere Zeiträume ähnliche Werte für das Staubbindungsvermögen erhalten werden. Wir hatten inzwischen Gelegenheit, bei verschiedenen Personen das Staubbindungsvermögen im Laufe von 3 Jahren wiederholt zu messen und konnten uns davon überzeugen, daß auch innerhalb dieser Zeiträume Werte erhalten werden, die innerhalb der Grenzen der Meßgenauigkeit, d. h. bis auf einige Prozente als konstant angesehen werden können. Die gleiche Erfahrung machte auch BERGERHOFF, der erwähnt, daß er sich von der Unveränderlichkeit des persönlichen Staubbindungsvermögens durch Wiederholung der Prüfung nach 2 Jahren überzeugen konnte.

Dieser Befund gestattet noch kein Urteil darüber, ob das Staubbindungsvermögen auch über noch längere Zeiträume als konstant oder doch nahezu konstant angesehen werden kann. Insbesondere war es für die gewerbehygienische Bedeutung des Staubbindungsvermögens wertvoll, zu wissen, ob man in dem Staubbindungsvermögen eine funktionelle Größe sehen darf, die während des Lebens keinen oder doch nur geringen Veränderungen unterworfen ist. Die Annahme liegt nahe, daß die Größe des Staubbindungsvermögens in irgendeiner Weise von der normalen Beschaffenheit der Nasenschleimhaut abhängt.

Wir werden im nachfolgenden Kapitel zeigen, daß zwar für das Staubbindungsvermögen im wesentlichen nicht die Oberflächenbeschaffenheit der Schleimhaut, sondern andere Faktoren von Bedeutung sind. Trotzdem mußte die Frage untersucht werden, ob nicht mit zunehmendem Lebensalter mit einer gewissen Regelmäßigkeit eine Verschlechterung des Staubbindungsvermögens eintritt. Es ist bekannt, daß beim alternden Menschen atrophische Prozesse der Schleimhaut fast regelmäßig auftreten. Da sich durch derartige Erscheinungen nicht nur die Beschaffenheit der Oberfläche ändert, sondern auch die Weite der Luftwege in der Nase zunehmen kann, so wären Altersveränderungen des Staubbindungsvermögens grundsätzlich nicht unwahrscheinlich.

Die auf Seite 15 wiedergegebene Tabelle 3 enthält bereits Personen recht verschiedenen Lebensalters, darunter auch verhältnismäßig alte, die sich durch ein recht gutes Staubbindungsvermögen auszeichnen. Dieser Befund spricht zwar gegen die Annahme einer regelmäßigen Verschlechterung des Staubbindungsvermögens mit dem Lebensalter, er kann aber wegen der geringen Zahl der Personen noch nicht als beweisend angesehen werden. Die in den späteren Kapiteln zu beschreibenden Versuche an Silicose gefährdeten Arbeitern sind in der Mehrzahl zur Entscheidung der Frage, ob das Lebensalter von bestimmendem Einfluß auf das Staubbindungsvermögen sei, nicht geeignet. Aus praktischen Gründen mußten wir bei diesen Untersuchungen meist so vorgehen, daß wir bestimmte Gruppen frühzeitig erkrankter Arbeiter oder umgekehrt, trotz längerer Arbeitszeit nicht erkrankter Leute auswählten. Da nun, wie wir später sehen werden, zwischen der Erkrankungswahrscheinlichkeit und dem Staubbindungsvermögen ein enger Zusammenhang besteht, so waren diese Gruppen von Personen gleichzeitig solche, die in bezug auf die Güte ihres Staubbindungsvermögens Gemeinsamkeiten aufwiesen oder doch aufweisen konnten. Für die Entscheidung der Frage, ob eine Beziehung zwischen Lebensalter und Staubbindungsvermögen besteht, dürfen aber grundsätzlich nur Personen herangezogen werden, bei denen eine derartige ungewollte Auslese mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. An Personen, bei denen eine solche unbewußte Auslese mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, standen uns 253 zur Verfügung, die sich ziemlich gleichmäßig auf die Lebensalter von 20—60 Jahren verteilten.

Wenn eine Beziehung zwischen Lebensalter und Staubbindungsfähigkeit besteht, so mußte sich bei diesen Leuten eine negative Korrelation zwischen diesen beiden Größen errechnen lassen. Die Durchführung der Korrelationsrechnung nach dem für Maßkorrelationen gebräuchlichen Verfahren von BRAVAIS ergab $r = -0{,}0328$. Dieser außerordentlich niedrige Wert ist der mathematische Ausdruck dafür, daß im großen Durchschnitt eine Verschlechterung des Staubbindungsvermögens bei zunehmendem Alter nicht eintritt. Er schließt aber natürlich nicht aus, daß beim einzelnen Menschen, z. B. als Folgeerscheinungen entzündlicher Vorgänge, Veränderungen des Staubbindungsvermögens in ungünstigem Sinne eintreten. Man wird also bei praktischer Anwendung der Messungen gut daran tun, trotz dieses grundsätzlichen Befundes, die Messungen nach einigen Jahren zu wiederholen, um etwaige, bei einzelnen Personen vorkommende Verschlechterungen rechtzeitig zu erfassen.

5. Der Mechanismus der Staubbindung in der Nase.

a) Grundsätzliches und Modellversuche.

Die Frage, welcher physikalische Vorgang der Staubabscheidung in der menschlichen Nase zugrunde liegt, ist unseres Wissens bisher niemals ernsthaft diskutiert worden. Stillschweigend nahm man offenbar an, daß beim Durchgang durch die verhältnismäßig engen Räume der Nase die Staubteilchen mit der Schleimhaut in Berührung kommen und an der feuchten Schleimhautoberfläche kleben bleiben. Diese Vorstellung war so einleuchtend, daß man ein physikalisches Problem in dem Mechanismus der Staubabscheidung überhaupt nicht sah. Wir gingen naturgemäß zunächst ebenfalls von dieser Vorstellung aus, mußten uns aber durch die praktischen Erfahrungen, die wir im Laufe unserer Untersuchungen sammelten, davon überzeugen lassen, daß die einfache Vorstellung des Klebenbleibens der Staubteilchen weder genügt, um die großen Unterschiede von Person zu Person zu verstehen, noch auch, um überhaupt eine Staubabscheidung von der beobachteten Größenordnung erklären zu können.

Bereits im vorigen Kapitel wurden einige Versuche beschrieben, in denen Messungen während eines akuten Schnupfens vorgenommen wurden. Würde die Klebetheorie, wie wir sie der Einfachheit halber nennen wollen, zu Recht bestehen, so müßte man annehmen, daß infolge der Schwellung der Muscheln, der damit verbundenen Verengerung der Luftwege und der reichlichen Sekretabsonderung das Staubbindungsvermögen wesentlich gebessert wird. Die Messungen ergaben jedoch nur eine Heraufsetzung um einige Prozente. Das gleiche Ergebnis hatten Versuche, die wir mit künstlicher Anregung der Sekretion, z. B. durch Nießpulver, vornahmen. Auch hier hielt sich die Verbesserung des Staubbindungsvermögens in sehr engen Grenzen.

Auch im Hinblick auf die praktische Bedeutung der Messungen für die Lungenschäden, die bei Arbeitern in Staubbetrieben auftreten, war es wertvoll, zu wissen, ob bei lang dauernder Einatmung staubhaltiger Luft das Staubbindungsvermögen der Nase allmählich abnimmt. Nach unserer Erfahrung scheint die Abnahme, sofern sie überhaupt vorhanden ist, nur sehr klein zu sein. Die Versuche zu dieser Frage wurden in der Weise durchgeführt, daß wir zunächst die Staubbindung wie üblich maßen, dann weitere staubhaltige Luft durch die Nase bliesen, während die Versuchsperson durch den Mund normal atmete. Bei diesem Verfahren fanden wir z. B. folgende Werte für die Staubbindung.

Tabelle 4.

Vor dem Versuch	52,2%
Nach 10 Minuten . . .	54,1%
	49,8%
Nach 1 Stunde	44,9%
	46,7%

Bei Gültigkeit der Klebetheorie müßte man ferner erwarten, daß die Geräumigkeit der Nase, wie sie sich bei der Betrachtung in dem Nasenspiegel dem Rhinologen darbietet, für das Staubbindungsvermögen von entscheidender Bedeutung ist. Auch das ist offenbar nicht der Fall. Wir hatten die Möglichkeit, einen großen Teil der untersuchten Personen gleichzeitig rhinologisch beurteilen zu lassen. So hatte insbesondere Herr Dr. JANSEN, Eisleben, die Freundlichkeit, an den dort untersuchten 231 Bergleuten eine Untersuchung der Nase vorzunehmen. Trotzdem sich hier die Möglichkeit einer statistischen Auswertung ergeben hätte, konnte eine Parallele zwischen dem Staubbindungsvermögen und dem rhinologischen Befund nicht festgestellt werden. Es gibt zweifellos

Nasen, die vom Rhinologen als eng bezeichnet werden, und die trotzdem ein schlechtes Staubbindungsvermögen aufweisen, wie es auch umgekehrt weite Nasen gibt, mit einer verhältnismäßig guten Staubbindung. Typisch scheint zu sein, daß Nasen mit polypösen Wucherungen trotz der Enge des Luftweges meist ein sehr schlechtes Staubbindungsvermögen haben. Auch bei Nasen, an denen operative Eingriffe irgendwelcher Art vorgenommen worden waren, fanden wir meist ein schlechtes Staubbindungsvermögen.

Ausschlaggebend für unsere Ansicht, daß das Klebenbleiben der Staubteilchen an der feuchten Schleimhaut nicht genügen kann, um die Staubbindung in der Nase zu erklären, waren Versuche an Filtermaterialien, auf die im einzelnen später noch zurückzukommen sein wird. Wir machten die Erfahrung (LEHMANN, 4), daß Filtermaterialien, wie Schwammgummi oder Naturschwamm, sobald sie befeuchtet sind, Staub schlechter zurückzuhalten vermögen als in völlig trockenem Zustand. Würde der Staub an der feuchten Oberfläche kleben bleiben, so müßte das Umgekehrte der Fall sein.

Läßt man staubhaltige Luft durch Wasser hindurchperlen, so bleiben, sofern die Korngröße der Staubkörner 2 μ nicht überschreitet, nur verschwindend geringe Staubmengen im Wasser zurück, trotzdem auch hier der Staub reichlich Gelegenheit hat, mit der Grenzfläche Luft — Wasser in Berührung zu kommen. Befeuchtet man die oben erwähnten Filtermaterialien nicht mit Wasser, sondern mit stark klebenden wässerigen Lösungen, so wird auch hierdurch, trotzdem das Klebenbleiben der Staubteilchen wesentlich erleichtert sein müßte, die Staubbindung des Filtermaterials nicht erhöht. Die Erfahrungen an Filtermaterialien und an Luftblasen im Wasser werden durch die Tatsache verständlich, daß die kinetische Energie der einzelnen Staubteilchen sehr oft nicht ausreicht, um die wässerige Oberfläche zu durchschlagen. Ein „Klebenbleiben" kann aber nur dann eintreten, wenn das Teilchen vorher durch die Oberfläche hindurchgedrungen ist.

Tränkt man Filtermaterialien mit Flüssigkeiten niedriger Oberflächenspannung (Benzol, Alkohol u. dgl.), so steigt die Filterwirkung beträchtlich an. Man darf wohl annehmen, daß die niedrigere Oberflächenspannung von einem größeren Teil der Staubkörnchen überwunden werden kann. Für die Staubbindung in der Nase müssen wir den Schluß ziehen, daß das Klebenbleiben an der feuchten Schleimhaut nur etwas Sekundäres sein kann. Es muß ein physikalischer Vorgang stattfinden, welcher zu einem Niederschlag des Staubes an bestimmten Stellen im Inneren der Nase führt, bevor nennenswerte Staubmengen durch das Nasensekret gebunden werden können.

Diese Überlegung lenkt die Aufmerksamkeit auf die Strömungsverhältnisse in der Nase. Die Untersuchungen von PAULSEN über die Strömungsverhältnisse in der Nase ergaben noch wenig Einzelheiten. Der Hauptteil der Atemluft geht zwischen der mittleren Muschel und der Nasenscheidewand hindurch. PAULSEN sagt noch nichts darüber, welche Teile des Naseninneren eventuell als Prallfläche wirken können und so zur Staubabscheidung beitragen, und wo Wirbel auftreten, denen man im Sinne einer Zyklonenwirkung die Ausschleuderung von Staub zuschreiben könnte. FRANKE war wohl der erste, der Wirbelbildungen in der Nase beobachtete, und zwar große beim Umschlagen des Atemstromes und kleine, die für die Staubabscheidung Bedeutung haben könnten, bei konstantem Luftstrom.

Danziger weist darauf hin, daß der Luftstrom in der Nase ebenso wie der anatomische Bau des Naseninneren große Verschiedenheiten aufweist. Nach seiner Ansicht lassen sich drei Typen unterscheiden, die durch verschiedene Stellung des membranösen Septums bedingt sind. v. Skramlik spricht von einer Polsterwirkung der Luft in den oberen Nasenpartien. Man könnte sich vorstellen, daß hierdurch Schwingungen und infolge davon Wirbel auftreten. Die anatomische Kompliziertheit des Naseninneren läßt es vorläufig aussichtslos erscheinen, strömungstechnische Berechnungen auf die individuell so verschiedenen Formen anzuwenden. Wir müssen uns damit begnügen, experimentell vorzugehen, um das Grundsätzliche des Staubbindungsvorganges zu verstehen, nachdem auch Betrachtungen von technischer Seite vorläufig nicht wesentlich weiter führten (Meldau).

Hellmann ging bei der Untersuchung der Wirbelbildungen in der Nase so vor, daß er am halbierten Leichenkopf Lykopodiumsamen, der in Wasser suspendiert war, durch die Nase strömen ließ und die entstehenden Wirbel durch ein großes Fenster in der Nasenscheidewand beobachtete und photographierte. Er findet im wesentlichen zwei große gegenläufige Wirbel (Schemazeichnung Abb. 10), die dadurch entstehen, daß die Köpfe der mittleren und unteren Muschel sich als Hindernis dem Einatmungsstrom entgegenstellen. Der Hauptluftstrom geht auf einem offenbar verhältnismäßig engen Wege zwischen unterer und mittlerer Muschel hindurch. Die Frage, ob sich die gesamte eingeatmete Luft an der Wirbelbewegung beteiligt, läßt Hellmann offen. Bei der Ausatmung fehlen entsprechende Wirbelbildungen. Die Tatsache, daß man eingeblasenen Staub gerade an den Stellen der Muscheln findet, wo die von Hellmann beobachteten Wirbel auftreten, spricht entschieden dafür, daß diese für die Staubabscheidung von einiger Bedeutung sind.

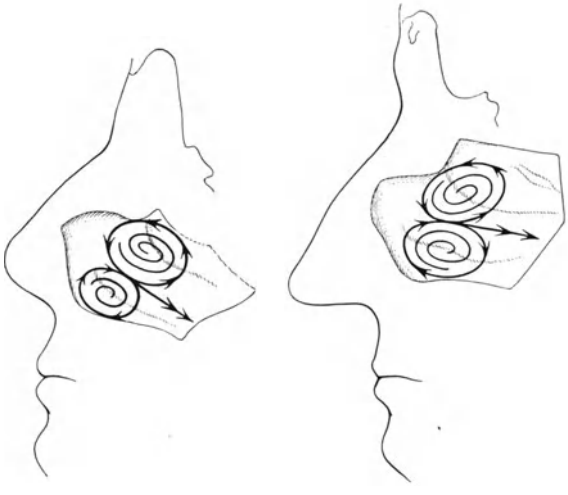


Abb. 10. Grundschema der Wirbelbildung in der Nase. [Nach Hellmann: Z. Laryng. usw. **15**, 13 (1927).]

Von grundsätzlicher Bedeutung für die Staubabscheidung scheint uns neben der Wirbelbildung, die Einengung der Strombahn auf ein relativ enges Bett und die nachfolgende Erweiterung am Hinterende der Muscheln und beim Durchtritt durch die Choanen zu sein.

Ein einfacher Modellversuch scheint geeignet, die Bedeutung dieses Faktors für die Staubabscheidung in der Nase kennenzulernen: Zieht man den mittleren Teil eines Glasröhrchens zu einer Capillare aus und läßt staubhaltige Luft durch das Röhrchen hindurchströmen, so sieht man, daß der sich verjüngende Teil des Glasröhrchens ebenso wie der capillare Teil vollkommen frei von abgelagerten Staub bleiben. An der Stelle jedoch, wo das Glasröhrchen sich wieder

erweitert, findet sich eine ringförmige Staubablagerung. Abb. 11 zeigt ein derartiges Röhrchen mit Verengung. Der Pfeil bezeichnet die Strömungsrichtung der Luft. Die Staubablagerung hinter der Verengerung ist deutlich zu erkennen.

Die Strömungsverhältnisse in diesem einfachsten Falle lassen sich kennzeichnen durch die BERNOULLIsche Gleichung:

$$p_0 - p_1 = \frac{\varrho}{2}(w_1^2 - w_2^2).$$

In dieser Gleichung bedeutet p_0 den Druck vor der Verengerung, p_1 an der engsten Stelle, w_1 bzw. w_2 die entsprechenden Strömungsgeschwindigkeiten und die Dichte. Nach der Gleichung von BERNOULLI nimmt der Druck bis zur engsten Stelle ab, um dann mit zunehmender Erweiterung wieder anzusteigen. Diese Gleichung gilt jedoch streng nur für reibungslose Strömung, wenn bei zunehmender Erweiterung ein Abheben der laminären Strömung von der Wand nicht eintritt,

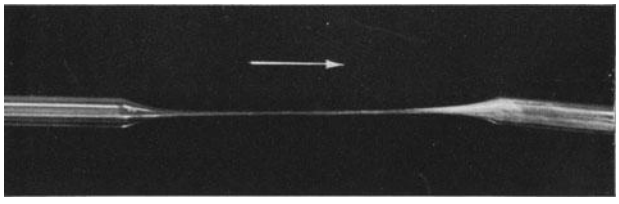


Abb. 11. Staubablagerung hinter einer Verengung.

d. h. sie gilt nur dann, wenn die Erweiterung sehr langsam erfolgt bzw. in ihrem Verlaufe einer bestimmten, berechenbaren Kurve entspricht. In der Regel wird das nicht der Fall sein. Es kommt zur Abhebung der Randschichten und damit zur Bildung eines toten Winkels, der von Wirbeln erfüllt ist. Die Folge ist ein Energieverlust (Stoßverlust), der darin zum Ausdruck kommt, daß der Wiederanstieg des Druckes nicht dem BERNOULLIschen Gesetz entspricht, sondern dahinter zurückbleibt. Der Druckverlust hat die Größe: $^1/_2\ \varrho\ (w_1 - w_2)^2$. Offenbar ist es die Bildung der toten Winkel bzw. die Wirbelbildung an dieser Stelle, welche das Niederschlagen des Staubes gerade hier hervorruft. Das Abheben der Strömungsschichten muß um so stärker sein, je größer unter sonst gleichen Bedingungen die Strömungsgeschwindigkeit bzw. die Druckdifferenz zwischen zwei Punkten vor und nach der Verengerung ist.

In Abb. 12 ist eine Kurve wiedergegeben, welche durch Messung der Staubbindung bei Durchströmung von Glascapillaren gewonnen worden ist. Unabhängig von dem Durchmesser der Capillare, aber bei gleicher Form des Capillarquerschnittes ordnen sich die Punkte zu einer Kurve. Demnach ist die Staubabscheidung wie die Wirbelbildung eine Funktion der Druckdifferenz vor und hinter der Capillare. Die Kurve zeigt, daß die Staubabscheidung durch diesen Mechanismus Werte bis zu 70% erreichen kann. Allerdings ist das erst bei Druckdifferenzen der Fall, die weit über diejenigen hinausgehen, die in der menschlichen Nase vorkommen.

Die Druckdifferenz zwischen Außenluft und Nasenrachen beträgt bei der Einatmung etwa 2—3 mm Hg. Bestimmt man aus Abb. 12 den Staubbindungswert, welcher dieser Druckdifferenz entspricht, so ergibt sich ein Wert, wie er etwa bei den schlechtesten Nasen vorkommt. Bei einem Vergleich dieses

einfachen Modells mit den in der Nase gegebenen Verhältnissen darf jedoch nicht übersehen werden, daß in der Nase die Bedingungen für die Staubniederschlagung aller Voraussicht nach sehr viel günstiger liegen. Während bei dem einfachen Glasröhrchen ein Teil des niedergeschlagenen Staubes wieder aufgewirbelt und dem Luftstrom wieder beigemischt wird, bleibt der in der Nase niedergeschlagene Staub infolge der eintretenden Anfeuchtung mit Sicherheit liegen. Ferner dürfen wir annehmen, daß in der Nase, in einiger Entfernung von der Verengerung, Prallflächen vorhanden sind, bei denen der Staub vollkommener zum Niederschlag kommt als in dem konischen Teil der Glascapillare.

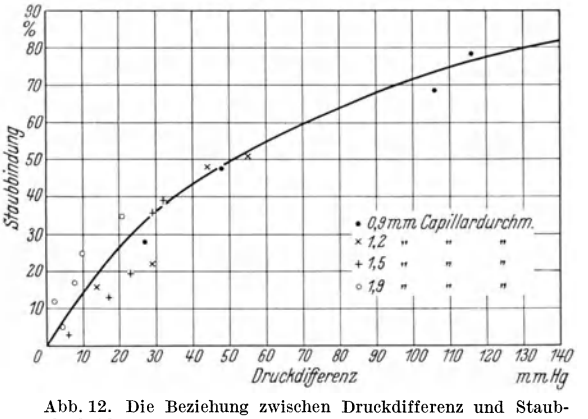


Abb. 12. Die Beziehung zwischen Druckdifferenz und Staubabscheidung beim Durchströmen von Röhren mit Verengung.

Bei einem Modell, welches den in der Nase gegebenen Verhältnissen schon näher kam, trat die Luft aus einem Spalt aus und stieß kurz nach dem Austritt auf eine gebogene Prallfläche, die im Versuch leicht eingefettet wurde. Die Kurve der Abb. 13 zeigt die Beziehungen, die sich bei diesem Modell zwischen der Druckdifferenz vor und hinter der Verengerung und der Staubabscheidung ergaben. Der Anstieg der Staubabscheidung mit dem Druck erfolgt wesentlich schneller, so daß einer Druckdifferenz von 2—3 mm Hg, wie sie in der Nase gegeben ist, bereits eine Staubabscheidung von 20—30% entspricht. Dieses Modell kommt also in seiner Leistung den im Durchschnitt gegebenen Verhältnissen in der Nase schon sehr viel näher.

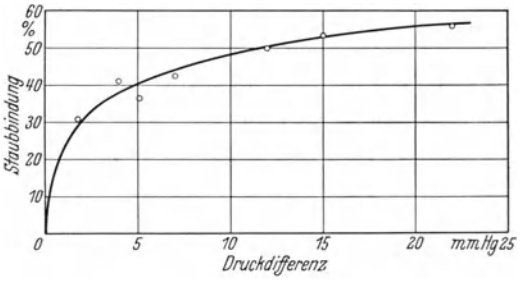


Abb. 13. Die Beziehung zwischen Druckdifferenz und Staubabscheidung bei dem Modell.

Aus den Modellversuchen dürfen wir schließen, daß die Staubabscheidung nicht allein am vorderen Teil der Muscheln stattfindet, sondern vor allem auch dort, wo der Einatmungsluftstrom nach dem Durchgang durch die engsten Stellen zwischen den Muscheln durch die Choanen in den verhältnismäßig geräumigen Nasenrachen eintritt. Als Prallfläche wirken dabei vor allem die Rückwand und die obere Begrenzung des Nasenrachens, die Stelle also, an der die Rachenmandel ihren Sitz hat. Da mit dem Staub ja auch Keime aller Art eindringen und niedergeschlagen werden, so erscheint die Lage der Rachentonsillen gerade an dieser Stelle hierdurch hinreichend erklärt. Nasenärztliche Erfahrungen, die man z. B. bei Kohlenhauern gemacht hat, welche mehrere Stunden im Kohlenstaub gearbeitet haben, zeigen, daß tatsächlich die Haupt-

menge des Staubes sich nicht im vorderen Teil der Nase, sondern im Nasenrachenraum befindet. Mit der Auffassung, daß die Staubabscheidung hinter der engsten Stelle erfolgt, steht auch gut die Feststellung im Einklang, daß die Cilien der Nasenschleimhaut nach hinten und nicht nach vorn schlagen (HILDING), so daß auch der Schleimstrom sich nach dem Nasopharynx zu bewegt (LUCAS). Durch die Bewegung der Cilien wird also der im vorderen und mittleren Teil der Nase abgeschiedene Staub nach dem Rachen befördert, wo er sich mit der Menge vereinigt, die hinten niedergeschlagen wird.

Der physiologische Weg der Beseitigung von Staub und Schleim aus dem Naseninnern ist demnach der Weg durch den Nasenrachen und seine Entfernung durch Herunterschlucken oder Ausspucken. Nur pathologisch gesteigerte Sekretion führt zur Entleerung nach vorn.

b) Tierversuche und daraus zu ziehende Folgerungen.

Zur weiteren Klärung des Mechanismus der Staubbindung in der Nase führten wir Tierversuche aus. Die Benützung unseres Apparates zur Messung der Staubbindung bei großen Hunden gestaltete sich verhältnismäßig einfach. In Pernocton-Narkose wurde tracheotomiert und eine Kanüle in die Luftröhre eingebunden. Nunmehr konnte ohne Rücksicht auf die Atmung des Tieres an Nase und Rachen gearbeitet werden. Der Eintritt der Luft in die Nase erfolgt durch ein in die Nasenlöcher eingeschobenes, etwa 3 mm dickes Glasröhrchen. Die Abdichtung und der Verschluß des zweiten Nasenloches geschah mit feuchtem Zellstoff. Ein entsprechend gebogenes weiteres Glasröhrchen wurde seitlich vom Zäpfchen in den Nasenrachen eingeführt, durch Andrücken des weichen Gaumens die notwendige Abdichtung hergestellt. Die beiden Glasröhrchen wurden nunmehr mit den entsprechenden Schläuchen des Apparates zur Messung des Staubbindungsvermögens verbunden und die Messung, wie früher beschrieben, durchgeführt. Hunde mit langen Nasen (deutsche Schäferhunde und ähnliche Rassen) zeigten recht regelmäßige Werte von 50—70% für das Staubbindungsvermögen. Niedrigere Werte bis etwa herunter zu 30% fanden sich bei Hunden mit kurzen Nasen (undefinierbare Rassen).



Abb. 14.
Sagittalschnitt durch eine Hundenase (Zeichenerklärung im Text).

Bevor wir die weiteren Versuche beschreiben, ist eine kurze Klarlegung der anatomischen Verhältnisse der Hundenase, die vom Bau der menschlichen Nase stark abweicht, notwendig (Abb. 14). Durch Knorpel und Schleimhautwülste getrennt, lassen die Nasenlöcher im Innern der Nase zwei vorgezeichnete Luftwege (1 und 2) erkennen, die jedoch nicht vollkommen voneinander getrennt

sind. Während durch den oberen Teil (1) vor allem die Luft strömt, die zum Riechepithel gelangt, dürfte die Hauptmenge der Atemluft durch den unteren Teil (2) fließen. Der Luft stellt sich auf beiden Wegen die ventrale Muschel (M) entgegen, deren außerordentlich fein gefältete Knochenlamellen den Weg fast völlig verschließen. Wir überzeugten uns durch die Beobachtung an ganz frisch getöteten Tieren, daß auch der an älteren Präparaten relativ weit erscheinende Weg unter der Muschel hindurch im Leben wohl kaum mehr als 0,5 mm lichte Höhe haben dürfte. Die Muschel hat bei großen Hunden in Richtung des Luftstromes eine Länge von etwa 4—4,5 cm. Hinter der ventralen Muschel befindet sich eine ampullenförmige Erweiterung (*E*), von etwa halbkugelförmiger Gestalt, die dadurch noch größer erscheint, daß die Kieferhöhlen mit weiten Öffnungen mit ihr in unmittelbarer Verbindung stehen (*K*). Die Erweiterung geht dann in den je nach der Länge der Schnauze längeren oder kürzeren Nasengaumenkanal über.

Die Betrachtung dieser anatomischen Verhältnisse, wie sie Abb. 14 wiedergibt, zeigt, daß bei der Hundenase, noch klarer als bei der menschlichen, der Mechanismus eine Rolle zu spielen scheint, der dem oben beschriebenen zweiten Modell zugrunde liegt. Aus den sehr engen Wegen, die unter der ventralen Muschel entlang und durch deren Falten hindurch führen, tritt die Luft plötzlich in einen verhältnismäßig weiten Raum, dessen Begrenzungen geeignete Bedingungen für die Ablagerung des Staubes bieten.

Während der Passage durch die Nasenmuscheln wird die Atemluft erwärmt und angefeuchtet. Es war von vornherein anzunehmen, daß die Erwärmung und Anfeuchtung der Luft bei der Hundenase vollständiger sein würde als bei der menschlichen Nase. Infolgedessen erschien es zweckmäßig, die Bedeutung von Temperatur und Feuchtigkeit für die Staubabscheidung an der Hundenase zu studieren. Um den Grad der Anfeuchtung der Atemluft festzustellen, gingen wir so vor, daß wir ein gebogenes Glasrohr in den Nasengaumenkanal möglichst weit nach vorn schoben. Nach Abdichtung durch Andrücken des weichen Gaumens wurde durch dieses Glasrohr Luft in einer Menge von 10 Liter pro Minute gesaugt. Diese Luft nahm durch die Nase einen Weg, der dem der normalen Atemluft entsprach. Auch diese Versuche wurden natürlich an narkotisierten und tracheotomierten Hunden durchgeführt. Die abgesaugte Luft wurde durch konzentrierte Schwefelsäure geleitet; ihr Wassergehalt durch die Gewichtszunahme der Schwefelsäureflaschen bestimmt. Zur Messung der Temperatur wurde gleichzeitig durch das Absaugerohr ein Thermoelement bis in die beschriebene Erweiterung des Nasengaumenkanals vorgeschoben.

Alle auf diese Weise durchgeführten Bestimmungen hatten übereinstimmend das Ergebnis, daß die dicht hinter der unteren Muschel abgesaugte Luft, trotz des für eine Hundenase sehr starken Durchgangs von 10 Liter pro Minute, bei der an der Absaugestelle gegebenen Temperatur mit Wasserdampf vollkommen gesättigt war.

An den gleichen Tieren wurden die Temperaturverhältnisse im Innern der Nase auf folgende Weise ermittelt: Durch ein in den Nasenrachenkanal eingeführtes Rohr wurde ein konstanter Luftstrom durch die Nase gesaugt, dann wurde entweder durch das Rohr von hinten her oder durch ein Nasenloch von vorne her ein Thermoelement, das sich an der Spitze eines entsprechend langen weichen Drahtes befand, eingeschoben. Durch die Anbringung kleiner Isolierstückchen seitlich der Lötstelle des Thermoelementes versuchten wir zu

verhindern, daß sich die Lötstelle auf dem engen Weg durch die ventrale Muschel hindurch an die Schleimhaut direkt anlegte. Wenn durch Verletzung der Schleimhaut eine Blutung eintrat, wurde die Messung verworfen.

Als grundsätzliches Ergebnis mehrerer Messungen zeigte sich, daß die Temperatur der aspirierten Luft in und unter der ventralen Muschel schnell ansteigt. Etwa in der Mitte der Muschel hat sie eine Höhe von 34—35° erreicht. Auffallend war, daß die Werte am Hinterende der ventralen Muschel und in dem dahinter gelegenen Raum stets um 0,3—0,6° niedriger waren als im mittleren Teil der ventralen Muschel. Im Nasengaumenkanal bleibt die Temperatur dann konstant. Eine weitere Erwärmung auf Bluttemperatur, die man hätte erwarten können, tritt nicht ein.

Aus diesen Befunden ergibt sich, daß beim Durchgang von Luft durch die Nase folgende physikalische Vorgänge stattfinden: Die Luft wird zunächst erwärmt und mit Wasserdampf gesättigt; gleichzeitig tritt, entsprechend dem BERNOULLIschen Gesetz, bei dem Durchgang durch die Verengerung eine Senkung des Druckes ein, die infolge des Reibungsverlustes und Stoßeffektes beim Eintritt in die Erweiterung nur zum Teil wieder rückgängig gemacht wird. Die Folge der Druckabnahme ist eine Luftverdünnung und damit eine Herabsetzung der Temperatur. Die bei der Hundenase gegenüber der Außenluft bestehende Druckdifferenz beträgt, wie wir uns überzeugen konnten, bei normaler Atmung etwa 3 mm Hg, bei verstärkter Atmung entsprechend mehr. Eine Druckdifferenz von 3 mm Hg würde bei adiabatischer Ausdehnung einer Abkühlung um 0,36° entsprechen. Die gleichzeitig vorhandene erwärmende Wirkung der Schleimhautdurchblutung wirkt der Abkühlung entgegen. Da aber die Luft, wie wir sahen, mit Wasserdampf gesättigt aus der unteren Muschel austritt, so muß eine Abkühlung um Bruchteile eines Grades bereits zu einer Kondensation von Wasser führen.

Die Abkühlung einer mit Wasserdampf gesättigten Luft von 34° auf 33,5° führt zu der Kondensation von etwa $1 \cdot 10^{-3}$ g Wasser pro Liter Luft. Enthält nun die Luft Staub, so wirken die einzelnen Staubkörnchen als Kondensationskerne. Das kondensierende Wasser legt sich in Form einer Hülle um die Staubkörnchen herum, vergrößert ihr Gewicht und damit ihre Fallgeschwindigkeit. Nehmen wir an, daß sich in 1 ccm Luft 5000 Staubteilchen von 1 μ Durchmesser befinden, die wir uns der Einfachheit halber kugelförmig vorstellen, so verteilt sich die pro Kubikzentimeter Luft kondensierende Wassermenge von $1 \cdot 10^{-6}$ g auf die 5000 Teilchen. Jedes Teilchen, dessen Gewicht etwa $1{,}3 \cdot 10^{-12}$ g beträgt, erhält demnach einen Wassermantel von $2 \cdot 10^{-10}$ g, d. h. das Gewicht des Staubteilchens wird durch die Kondensation etwa auf das 150fache gesteigert. Diese Erhöhung der Masse jedes einzelnen Staubteilchens auf ein vielfaches muß natürlich dazu führen, daß der Staub sich wesentlich leichter niederschlägt. Unter Umständen wird das Gewicht sogar so groß, daß die Fallgeschwindigkeit allein genügt, um im Nasengaumenkanal ein Absinken bis auf den Boden dieses Kanals zu bewirken.

Für das Absinken von Staubteilchen in der Luft gelten nicht die Gesetze des freien Falles. Die Fallgeschwindigkeit ist vielmehr konstant und folgt dem STOKESschen Gesetz:

$$V = \frac{2}{9} \frac{\varrho_1 - \varrho_2}{\mu} g a^2 .$$

In der nachfolgenden Tabelle ist für eine Reihe von Wassertröpfchen die Fallgeschwindigkeit V errechnet.

Tabelle 5.

Durchmesser $mm \cdot 10^{-3}$	V mm/Min.	Durchmesser $mm \cdot 10^{-3}$	V mm/Min.
0,5	0,5	4,0	31,2
1,0	1,9	6,0	70,2
2,0	7,8	8,0	125,0

Die Tabelle zeigt, daß die Größenänderung der Teilchen, wie sie durch Wasserkondensation hervorgerufen wird, einen entscheidenden Einfluß auf die Fallgeschwindigkeit hat. Berücksichtigt man das spezifische Gewicht der Quarzkörnchen, so ergibt sich für das Teilchen von 1 μ Durchmesser eine Fallgeschwindigkeit von etwa 4 mm pro Minute, die durch den Wassermantel auf rund 10 cm/Minute anwächst. Mindestens ebenso stark wächst bei der gleichen Größenzunahme des Teilchens die Wahrscheinlichkeit, bei Wirbelbildungen oder Krümmungen der Strombahn ausgeschleudert zu werden.

Die Untersuchung der physikalischen Verhältnisse in der Hundenase führt demnach zur Erkennung eines zweiten Mechanismus der Staubabscheidung, der möglicherweise geeignet ist, den zuerst an Hand von Modellversuchen beschriebenen Mechanismus zu verstärken. Dieser zweite Mechanismus ist in seiner Wirkung abhängig von der Druckdifferenz und von der Sättigung der Luft mit Wasserdampf. Ob dieser Mechanismus auch bei der menschlichen Nase eine Rolle spielt, dürfte im wesentlichen davon abhängen, ob die Sättigung mit Wasserdampf beim Durchfließen der Luft durch die menschliche Nase genügend groß ist. Messungen des Wassergehaltes der durch die Nase in den Rachen eingeatmeten Luft sind mehrfach durchgeführt worden. Bloch kam zu dem Ergebnis, daß die Luft zu etwa $^2/_3$ mit Wasserdampf gesättigt ist. Perwitschky findet, daß bei einer Temperatur von etwa 32° C im Nasenrachenraum die Luft an dieser Stelle zu etwa 79% mit Wasserdampf gesättigt ist. Hellmann findet ähnliche Werte. Der Grad der Sättigung ist von der Geschwindigkeit der Luftdurchströmung abhängig. Die von dem Autoren angewandte Methode erfaßte nicht mit völliger Exaktheit die physikalischen Bedingungen der Luft beim Durchtritt durch die Choanen. Insbesondere läßt sich aus der Beschreibung der Versuche nicht sicher entnehmen, ob die in den Ableitungsröhren und Schläuchen vor dem Durchgang durch die Trockeneinrichtung unter Umständen schon niedergeschlagenen Wassermengen mit der nötigen Sicherheit erfaßt wurden. Die Versuche sprechen also zwar gegen das Vorkommen von Staubabscheidung durch Kondensation bei Menschen, dürften sie aber noch nicht mit Sicherheit ausschließen.

Die bisher an Menschen vorgenommenen Temperaturmessungen lassen Schlüsse darüber, ob eine Kondensation hinter der engsten Stelle auftreten kann oder nicht, nicht zu. Die Temperatur im Rachen liegt etwa zwischen 30 und 32° C, nach anderen Angaben (Döderlein) zwischen 32 und 35°. Die älteren Messungen (Bloch und Aschenbrandt) sagen über den Verlauf des Temperaturanstieges nichts aus. Hellmann machte thermoelektrische Messungen in der Nase und fand, daß die Temperatur vom Naseneingang aus ansteigt, aber bereits in der Gegend der mittleren Muschel ihren höchsten Stand erreicht,

der im Nasenrachenraum nur um wenige Zehntelgrade überschritten wird. Dieser Befund spricht für eine grundsätzliche Ähnlichkeit des Temperaturverlaufes in der menschlichen und in der Hundenase.

II. Die Bedeutung des Nasenfilters für die Entstehung von Staubkrankheiten.

1. Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Silicose und Staubbindungsvermögen der Nase.

Die im folgenden zu beschreibenden Untersuchungen (LEHMANN, 2, 3) wurden ausgeführt, um zu prüfen, ob das sehr verschiedene Staubbindungsvermögen der Nase einen dispositionellen Faktor für die Entstehung der Silicose bildet. Der sicherste Weg zur Entscheidung dieser Frage würde zweifellos darin bestehen, daß man eine Gruppe von jungen Arbeitern, die im Begriffe stehen, die Tätigkeit in einem Staubbetrieb aufzunehmen, in bezug auf die Staubbindungsfähigkeit ihrer Nasen untersucht und nunmehr verfolgt, ob sich bei den Arbeitern mit Nasen von schlechter Staubbindungsfähigkeit eher Krankheitserscheinungen zeigen als bei solchen mit besseren Nasen. Es ist bekannt, daß die Staublungenerkrankung sich sehr verschieden schnell entwickelt. Während manche Arbeiter schon nach 3 oder 5 Jahren die ersten Anzeichen einer beginnenden Silicose aufweisen, beginnt unter den gleichen Bedingungen bei vielen anderen Arbeitern erst nach 8, 10 oder 12 Jahren eine Veränderung in den Lungen. Wollte man den oben erwähnten Versuch ausführen, so würde man demnach mindestens 10 Jahre warten müssen, bis man entscheiden kann, ob tatsächlich ein Zusammenhang zwischen den Erkrankungen an Silicose und dem Staubbindungsvermögen der Nase besteht.

Angesichts der großen praktischen Bedeutung, welche die Silicoseerkrankung für zahlreiche Gewerbe erlangt hat, scheint es nicht gerechtfertigt, die Entscheidung über die Zweckmäßigkeit einer prophylaktischen Maßnahme von dem Ausfall eines zwar eindeutigen, aber übermäßig lang dauernden Versuches abhängig zu machen. Ein derartiges Vorgehen wäre um so weniger zu verantworten, als sich durch die Erfassung einer großen Anzahl bereits erkrankter Arbeiter einerseits und solcher, die trotz langer Arbeitsdauer nicht erkrankt sind andererseits, der Nachweis mit nahezu der gleichen Sicherheit führen läßt. Wenn ein schlechtes Staubbindungsvermögen der Nase eine Disposition für die Entstehung der Staublunge schafft, so müssen unter den Erkrankten, namentlich unter den frühzeitig Erkrankten, sich vorzugsweise Personen mit schlechten Nasenfiltern befinden, während andererseits unter den trotz längerer Arbeitsdauer nicht Erkrankten viele sein müssen, die durch das gute Staubbindungsvermögen ihrer Nase relativ gut geschützt sind.

Wenn wir von der Annahme ausgehen, daß maßgebend für das Auftreten der Silicoseerkrankung die Menge des in die Lungen gelangenden kieselsäurereichen Staubes ist, so muß neben dem Staubbindungsvermögen der Nase die Arbeitsdauer, die Konzentration und mineralische Zusammensetzung des Staubes und die Intensität der Arbeit eine Rolle spielen. Die letztere, weil sie bestimmend ist für die Menge der eingeatmeten Luft. Für den Vergleich größerer Arbeitergruppen ist es daher notwendig, daß die letztgenannten Bedingungen, Konzentration und Art des Staubes sowie die Intensität der Arbeit nach

Möglichkeit konstant sind. Es liegt auf der Hand, daß sich eine völlige Konstanz dieser Bedingungen bei mehreren Hundert Arbeitern über die Dauer von 10 und mehr Jahren niemals wird erreichen lassen. Immerhin müssen wir danach trachten, unseren Untersuchungen in erster Linie solche Arbeiterkategorien zugrunde zu legen, bei denen diese Bedingungen einigermaßen erfüllt sind.

a) Untersuchungen an Ruhrbergleuten.

Im Steinkohlenbergbau, speziell in dem des Ruhrgebietes, unterscheidet man im wesentlichen zwei Kategorien von Bergleuten: Die Kohlenhauer und die Gesteinshauer. Der Kohlenhauer ist beschäftigt mit allen Arbeiten, die mit der unmittelbaren Hereingewinnung von Kohle zusammenhängen. Er ist in hohem Maße der Einatmung von Kohlenstaub, in geringerem Maße aber auch der von Gesteinsstaub ausgesetzt. Bei dem Vortrieb einer Strecke im Kohlenflöz fällt ihm meist auch die Aufgabe zu, das Hangende bzw. Liegende des Kohlenflözes (der darüber und darunter liegenden Gesteinsschichten) mit abzubauen, um der Abbaustrecke die notwendige Höhe zu geben. Zu der Tätigkeit des Kohlenhauers gehört meist auch das Einbringen des Versatzes (Hohlraumfüllung), wobei oft beträchtliche Mengen von Gesteinsstaub aufgewirbelt werden.

Der Gesteinshauer arbeitet überall da, wo Zugänge zu neuen Teilen eines Flözes hergestellt werden müssen. Seine Aufgabe ist es, Querschläge (Verbindungswege) vorzutreiben, Schächte und Blindschächte (nicht bis zur Erdoberfläche reichende Schächte) anzulegen. Die Zahl der Gesteinshauer ist sehr viel geringer als die der Kohlenhauer, ihre Silicosegefährdung jedoch ungleich größer. Praktisch ist daher das Silicoseproblem im Ruhrgebiet ein Problem der Gesteinshauer.

Das Gestein, in dem hauptsächlich gearbeitet wird, ist carbonischer Sandstein von wechselnder Härte. Nur an relativ wenigen Stellen führt die Arbeit durch Schiefer. Erfahrungsgemäß ist die Silicosegefahr im Schiefer sehr viel geringer. Die Arbeit des Gesteinshauers besteht in der Regel im Vorbohren von Schießlöchern mit Hilfe von Preßluftbohrern, im Wegschaufeln der losgeschossenen Berge (Steine), im Nacharbeiten und Ausbauen der Strecke. Im Querschlag wird im wesentlichen horizontal gearbeitet, beim Abteufen von Schächten und Blindschächten senkrecht nach unten, beim Aufbruch senkrecht nach oben. Die Staubbildung bei diesen Arbeiten ist durch die neueren Bohrverfahren, die den Staub durch Anfeuchten oder durch Schaumbildung binden, in den letzten Jahren wesentlich herabgesetzt worden.

Bei dem vor Stein arbeitenden Bergmann, speziell dem des Ruhrgebietes, dürfen wir annehmen, daß die Arbeitsbedingungen gleichmäßiger sind als bei der Mehrzahl der sonstigen Staubbetriebe. Die Natur des Gesteins und die Arbeitsweise zeigen innerhalb des Reviers keine grundsätzlichen Unterschiede. Ein weiterer Grund dafür, daß wir unsere Untersuchungen in erster Linie an vor Stein arbeitenden Bergleuten ausführten, lag darin, daß die absolute Zahl der Staublungenfälle bei keiner anderen Arbeitergruppe eine solche Höhe erreicht wie bei den Gesteinshauern. Maßgebend war weiter, daß auch bei keinem Berufszweig die Bekämpfung der Silicose so systematisch organisiert ist, wie im Bergbau. Jeder als Gesteinshauer tätige Bergmann wird durch die Knappschaft bzw. Knappschafts-Berufsgenossenschaft in regelmäßigen Abständen von höchstens 3 Jahren röntgenologisch untersucht, so daß man von jedem Mann

weiß, ob bei ihm silikotische Erscheinungen vorhanden sind oder nicht. Bei den übrigen Berufsgruppen sind dagegen meist nur die schweren Fälle bekannt. Bei der Untersuchung von Ruhrbergleuten konnten wir daher ohne weiteres auf diesen röntgenologischen Untersuchungen, deren Ergebnisse uns entgegenkommenderweise durch die Ruhrknappschaft zur Verfügung gestellt wurden, aufbauen.

Unsere Versuchsreihe umfaßt zwei Reihen, A und B, die, beide an Ruhrbergleuten gewonnen, sich auf dasselbe Menschenmaterial und dieselben Arbeitsbedingungen beziehen. Die Reihe A entstand dadurch, daß wir uns an Hand der von der Knappschaft zur Verfügung gestellten Kartothek vorzugsweise alte gesunde und junge leicht erkrankte Bergleute in das Institut kommen ließen, um sie hier zu untersuchen. Die Entstehung der Versuchsreihe B verdanken wir dem freundlichen Entgegenkommen der Sektion 2 der Knappschafts-Berufsgenossenschaft in Bochum und insbesondere der Liebenswürdigkeit des Herrn Professor Dr. REICHMANN, der es gestattete, daß die Untersuchungen im Krankenhaus Bergmannsheil in Bochum durchgeführt wurden. Die Versuchsreihe B umfaßt neben wenigen gesunden und einigen leichten Fällen viel Schwerstaublungenkranke, bei denen ein Rentenverfahren bereits durchgeführt worden war. Versuchsreihe A enthält 337, Versuchsreihe B 166 Fälle. In der nachfolgenden Tabelle sind die einzelnen Bergleute in der zufälligen Reihenfolge der Untersuchung aufgeführt. Die Versuchsreihe B beginnt mit Nr. 338. Von jedem Bergmann ist das Lebensalter (A) eingetragen, ferner die Dauer seiner Arbeit vor Stein (St.A.). Unter (N) findet sich das Staubbindungsvermögen der Nase. Diese Zahlen stellen jeweils Durchschnittswerte aus mindestens 4 Messungen dar. In der nächsten Spalte ist der Grad der Staublungenerkrankung eingetragen. Benutzt wird dabei die gebräuchliche Dreiteilung in „schwer" (s), „mittel" (m) und „leicht" (l). Als Ergebnis der röntgenologischen Untersuchung fanden wir bei vielen Arbeitern Diagnosen wie „beginnend", „fraglich", „leichte Staubeinlagerungen" u. dgl. Alle diese Fälle, die noch nicht den Grad erreicht haben, den man für gewöhnlich als leichte Staublunge bezeichnet, bei denen aber doch geringe Veränderungen mit Wahrscheinlichkeit angenommen werden müssen, haben wir als „beginnend" (b) bezeichnet. Die völlig gesunden Bergleute erhalten die Bezeichnung „g". Über den in der nächsten Spalte angegebenen Index (I) wird an anderer Stelle berichtet werden. Ausdrücklich möchten wir darauf hinweisen, daß die wiedergegebenen Befunde an Bergleuten nicht geeignet sind, um daraus Schlüsse auf die Häufigkeit der Silicoseerkrankungen bei Ruhrbergleuten zu ziehen. Da wir zu den Untersuchungen meistens bestimmte Gruppen, wie etwa alte gesunde oder junge kranke Leute auswählten, ist das Verhältnis zwischen der Zahl der Gesunden und der Kranken in unserer Tabelle hierdurch beeinflußt und spiegelt nicht die tatsächlichen Verhältnisse wieder.

Unter „Bemerkungen" finden sich in der Haupttabelle vor allem Hinweise auf Mundatmung (M). Bei unseren Untersuchungen wurde stets versucht, festzustellen, ob der betreffende Mann bei der Arbeit durch den Mund atmet. Die Zahl der Mundatmer unter den Bergleuten ist offenbar recht gering. Einmal werden ausgesprochene Mundatmer bereits bei der Einstellung zurückgewiesen, ferner hat wohl jeder im Staub Arbeitende das Bestreben, so wenig wie möglich durch den Mund zu atmen, da er ganz richtig der Ansicht ist, durch die Mund-

Tabelle 6.

Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.	Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.	Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.
1	50	20	73,7	g	+17		51	46	24	49,0	g	+ 1		101	45	25	69,8	m	+10	
2	47	3	15,4	s	+ 5		52	45	18	16,4	l	—10		102	51	16	50,2	g	+ 9	
3	50	21	63,2	g	+11		53	37	17	46,5	b	+ 6		103	50	22	22,5	m	—11	
4	40	17	46,5	g	+ 6		54	40	18	46,4	g	+ 5		104	50	18	24,5	m	— 6	
5	54	28	19,0	l	—19		55	48	22	19,4	l	—12		105	51	20	65,1	g	+13	
6	45	18	57,0	g	+10		56	38	17	31,3	b	— 1		106	43	22	12,3	l	—16	
7	45	21	9,6	l	—16		57	36	13	56,0	g	+15		107	45	22	51,8	m	+ 4	
8	48	21	52,8	g	+ 5		58	41	10	35,3	m	+ 8		108	43	14	12,8	l	— 8	
9	51	29	10,6	m	—24		59	42	12	39,6	l	+ 8		109	32	11	47,9	l	+13	
10	51	21	52,1	g	+ 5		60	41	14	17,7	l	+ 5		110	39	15	74,6	l	+22	
11	47	29	50,8	g	— 4		61	47	25	44,5	g	— 3		111	43	14	82,0	g	+27	
12	53	29	23,3	l	—18		62	39	14	22,2	l	— 3		112	44	19	48,7	g	+ 5	
13	46	28	7,6	l	—24		63	46	18	70,6	g	+17		113	49	7	75,0	g	+30	
14	36	17	18,9	l	— 8		64	48	17	13,9	l	—10		114	47	23	44,1	g	— 1	
15	43	20	20,6	m	—10		65	47	20	7,1	l	—16		115	46	18	44,1	g	+ 4	
16	49	29	21,1	l	—19		66	39	14	56,3	g	+14		116	50	27	18,8	l	—18	
17	36	12	52,5	l	+14		67	43	15	40,1	g	+ 5		117	39	13	25,9	m	0	
18	40	13	58,9	g	+16		68	43	19	44,8	b	+ 3		118	45	22	25,1	m	— 9	
19	54	34	64,8	g	— 2		69	41	19	47,0	g	+ 4		119	41	19	48,2	g	+ 5	
20	55	30	50,5	g	— 5		70	37	12	47,7	g	+12		120	40	17	60,4	g	+13	
21	43	19	67,5	g	+15		71	60	35	68,9	g	— 1		121	39	16	45,8	g	+ 7	
22	52	18	55,7	g	+10		72	45	26	58,5	g	+ 3		122	36	18	56,0	g	+10	
23	42	18	66,3	g	+15		73	45	18	16,3	l	—10		123	48	13	8,0	l	— 9	
24	52	13	10,8	m	— 8		74	36	15	52,4	g	+11		124	33	6	25,8	l	+ 7	
25	47	25	53,6	g	+ 2		75	49	23	32,8	b	— 7		125	43	12	20,0	l	— 2	
26	52	22	15,9	m	—14		76	43	22	52,4	g	+ 4		126	47	16	15,2	l	— 8	
27	46	23	59,1	l	+ 7		77	45	16	58,6	g	+13		127	46	16	59,8	l	+14	
28	44	29	34,6	g	+12		78	34	16	72,3	g	+20		128	37	15	21,6	l	— 4	
39	40	13	55,9	g	+15		79	38	16	45,7	g	+ 7		129	40	11	56,9	l	+17	M
30	50	20	20,3	m	—10		80	42	16	72,8	g	+20		130	43	17	26,9	l	— 4	
31	50	16	44,8	b	+ 6		81	49	22	28,8	b	— 8		131	29	9	37,8	l	+10	
32	36	15	42,1	g	+ 6		82	41	13	39,9	m	+ 7		132	54	19	7,7	b	—15	
33	37	20	50,6	g	+ 5		83	55	31	38,3	l	—12		133	39	11	15,5	l	— 3	
34	43	16	20,7	m	— 6		84	35	19	60,1	g	+11		134	42	14	31,4	l	+ 2	
35	40	15	36,3	g	+ 3		85	46	12	70,8	g	+23		135	29	7	26,7	l	+ 6	
36	53	24	21,3	g	—14		86	33	12	64,5	g	+20		136	51	23	12,5	l	—17	
37	45	25	30,7	l	—10		87	36	15	69,8	g	+20		137	32	14	19,5	l	— 4	
38	42	24	21,0	l	—14		88	40	11	16,6	l	— 3		138	35	10	31,1	l	+ 6	
39	39	23	37,4	g	— 4		89	36	16	20,3	l	— 6		139	46	18	28,3	l	— 4	
40	49	19	11,7	l	—13		90	34	14	12,9	m	— 8		140	43	6	80,8	l	+34	M
41	44	17	23,5	b	— 5		91	48	28	15,7	m	—20		141	35	11	24,2	l	+ 1	
42	48	28	27,6	l	—14		92	49	15	18,1	l	— 6		142	33	13	56,6	l	+15	M
43	48	20	27,1	l	— 6		93	50	21	48,5	g	+ 3		143	45	23	30,2	l	— 8	
44	46	14	9,0	m	— 9		94	44	19	24,2	m	— 7		144	29	9	20,5	l	+ 1	
45	49	26	19,9	l	—16		95	44	13	46,9	g	+10		145	46	19	31,8	l	— 3	
46	44	22	53,4	g	+ 5		96	47	21	23,8	b	— 9		146	37	12	6,1	l	— 9	
47	48	16	25,3	l	— 3		97	50	21	9,8	l	—16		147	38	16	48,9	g	+ 8	
48	50	21	23,3	b	— 9		98	42	11	62,4	g	+20		148	46	19	85,2	g	+24	
49	42	18	69,2	g	—17		99	52	18	52,2	g	+ 8		149	36	14	65,5	g	+ 9	
50	47	20	67,5	g	+14		100	37	16	66,0	g	+17		150	46	24	45,8	g	— 1	

Tabelle 6 (Fortsetzung).

Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.	Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.	Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.
151	57	25	23,2	l	—13		201	48	10	25,2	g	+ 3		251	52	11	11,3	m	— 5	
152	37	10	20,8	b	0		202	41	8	18,1	g	+ 1		252	40	15	4,7	l	—13	
153	42	14	53,8	l	+13		203	48	9	35,5	l	+ 9		253	38	12	11,2	g	0	
154	42	14	18,8	l	— 5		204	35	4	53,4	l	+23		254	27	4	13,2	g	+ 3	
155	48	13	37,6	l	+ 6		205	32	10	11,9	g	— 4		255	36	14	12,3	l	— 8	
156	43	8	52,1	g	+18		206	29	8	45,5	g	+15		256	41	16	14,2	g	— 9	
157	51	18	66,4	g	+15		207	33	8	71,0	g	+27		257	34	13	31,8	g	+ 3	
158	47	18	55,6	g	+10		208	31	10	8,4	b	— 6		258	35	13	33,2	g	+ 4	
159	39	14	20,1	b	— 4		209	48	20	4,8	l	—18		259	35	14	52,9	g	+12	
160	41	9	32,1	l	+ 7		210	36	13	8,9	g	— 9		260	42	17	19,2	l	— 7	
161	47	10	37,1	l	+ 8		211	39	7	6,2	l	— 4		261	45	12	11,3	m	— 6	
162	48	15	9,6	l	— 5		212	35	10	33,5	l	+ 7		262	37	13	48,5	g	+ 9	
163	29	10	20,6	b	0		213	48	4	51,9	l	+22		263	40	12	69,3	g	+23	
164	34	10	8,0	b	— 6		214	43	12	32,5	g	+ 4		264	34	16	0,0	l	—16	
165	45	19	5,1	g	—16		215	44	8	17,5	l	+ 1		265	34	2	0,0	g	— 2	
166	39	9	51,1	g	+17		216	34	4	9,2	l	+ 1		266	35	9	8,9	g	— 5	
167	34	9	59,7	g	+21		217	32	7	38,1	l	+12		267	44	17	13,5	l	—10	
168	46	13	61,3	g-	+18		218	31	9	69,7	l	+26	M	268	35	11	82,8	g	+30	
169	37	15	45,5	g	+ 8		219	37	10	27,9	l	+ 4		269	54	15	10,6	l	—10	
170	32	13	52,4	l	+13		220	38	0,3	17,5	l	+ 8		270	48	20	34,7	l	—13	
171	43	18	48,6	l	+ 6	M	221	30	6	48,3	g	+18		271	50	18	49,6	l	+ 7	M
172	43	16	13,7	l	— 9		222	35	15	44,4	g	+ 7		272	30	12	10,5	g	— 7	
173	43	14	9,5	l	— 4		223	43	7	57,4	l	+22		273	48	23	68,3	l	+10	M
174	33	13	24,4	g	— 1		224	45	4	19,5	l	+ 6		274	43	14	32,6	l	+ 2	
175	34	10	33,4	l	+ 7		225	48	21	1,5	g	—19		275	37	12	58,0	l	+17	
176	29	6	60,6	b	+24		226	43	17	39,9	g	+ 3		276	50	10	31,4	g	+ 6	
177	44	9	15,9	b	+ 7		227	49	16	19,0	l	— 6		277	46	17	49,6	g	+ 8	
178	39	4	8,3	g	0		228	38	14	55,9	l	+14		278	37	13	11,3	l	— 7	
179	49	25	6,7	g	—22		229	36	12	6,6	l	— 9		279	43	11	13,1	l	— 4	
180	44	27	45,4	g	— 4		230	45	12	42,8	g	+ 9		280	44	16	4,4	l	—14	
181	33	1	34,4	b	+16		231	43	15	55,9	g	+13		281	46	24	11,3	l	—18	
182	49	13	58,8	g	+16		232	43	13	51,4	l	+13	M	282	39	14	0,0	l	—14	
183	28	7	13,9	b	0		233	36	20	18,0	g	—11		283	38	12	31,7	g	+ 4	
184	32	8	45,3	b	+15		234	40	14	46,9	g	+ 9		284	39	13	12,3	g	— 7	
185	39	13	29,8	l	+ 2		235	37	13	62,3	g	+18		285	47	30	11,7	l	—24	
186	42	17	69,4	g	+18		236	48	16	29,4	l	— 1		286	45	13	55,5	l	+15	
187	43	11	30,7	g	+ 4		237	35	12	57,0	g	+16		287	32	9	36,5	g	+ 9	
188	35	14	32,9	g	+ 2		238	34	16	44,8	g	+ 6		288	45	20	30,8	l	— 5	
189	33	11	48,7	l	+13		239	41	17	3,3	l	—15		289	37	17	5,1	g	—14	
190	34	13	56,0	g	+15		240	37	10	15,6	g	— 2		290	37	15	31,1	g	+ 1	
191	44	11	56,2	g	+17		241	42	9	8,7	l	— 5		291	52	12	35,1	b	+ 6	
192	35	12	53,1	g	+15		242	35	18	6,1	l	—15		292	33	11	8,1	g	— 7	
193	43	17	30,6	l	— 2		243	40	15	7,7	g	—11		293	39	15	15,3	b	— 7	
194	46	11	14,8	l	— 4		244	33	9	22,5	g	+ 2		294	37	14	9,5	l	— 9	
195	34	10	8,0	b	— 6		245	42	13	52,6	g	+13		295	45	21	21,7	l	—10	
196	39	10	46,7	g	—13		246	40	11	44,1	g	+11		296	37	15	54,5	b	+12	
197	38	12	53,1	l	+ 5		247	37	11	55,9	g	+17		297	46	8	61,1	l	+23	
198	39	16	30,1	l	— 1		248	34	10	42,2	g	+11		298	36	16	59,1	l	+14	
199	43	18	44,5	g	+ 4		249	34	7	47,7	g	+17		299	46	15	76,8	l	+23	M
200	34	15	29,9	l	0		250	43	17	60,0	l	+13		300	38	18	19,5	l	— 8	

Tabelle 6 (Fortsetzung).

Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.	Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.	Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.
301	34	17	27,3	l	— 3		351	45	16	18,8	s	— 7		401	39	12	38,1	l	+ 7	
302	40	12	61,8	l	+19		352	51	15	79,9	s	+25	M	402	32	4	32,6	b	+12	
303	48	18	7,4	l	—14		353	45	16	14,7	s	— 9		403	36	16	37,8	l	+ 3	
304	39	14	72,9	l	+22	M	354	52	20	18,6	s	—11		404	42	16	39,2	l	+ 4	
305	44	10	60,8	b	+20		355	59	20	27,0	s	— 7		405	38	13	43,1	l	+ 9	
306	49	16	68,5	g	+18		356	42	8	56,9	s	+20	M	406	50	3	42,1	b	+18	
307	30	12	19,4	g	— 2		357	38	13	45,7	s	+10		407	40	7	25,8	g	+ 6	
308	37	14	43,5	b	+ 8		358	25	0,3	55,7	g	+28		408	26	5	35,7	g	+13	
309	40	14	32,4	b	+ 2		359	20	0,3	48,7	g	+24		409	38	11	29,7	l	+ 4	
310	45	13	24,3	g	— 1		360	46	15	48,2	s	+ 9	M	410	36	12	33,2	b	+ 5	
311	37	14	37,7	g	+ 5		361	47	0	66,6	g	+33		411	37	7	37,9	b	+12	
312	29	11	14,8	g	— 4		362	45	12	45,2	g	+11		412	28	6	34,2	g	+11	
313	33	6	23,8	l	+ 6		363	60	19	51,3	s	+ 7		413	40	18	29,0	l	— 3	
314	46	14	14,8	m	— 7		364	52	23	17,1	s	—14		414	49	7	21,5	l	+ 4	
315	33	14	27,7	g	0		365	48	25	11,5	s	—19		415	42	15	20,0	l	— 5	
316	37	14	54,1	g	+13		366	53	2	9,3	s	+ 3		416	55	29	23,6	l	—17	
317	34	13	31,3	g	+ 3		367	37	17	38,0	g	+ 2		417	50	24	26,9	s	—11	
318	40	10	66,2	g	+23		368	47	21	23,4	s	— 9		418	30	9	40,5	b	+11	
319	39	11	66,2	g	+22		369	56	24	11,5	s	—18		419	33	12	42,9	b	+ 9	
320	41	14	22,5	b	— 3		370	51	20	5,8	s	—17		420	26	3	39,5	g	+17	
321	37	14	69,2	g	+21		371	30	6	48,0	g	+18		421	49	26	22,4	l	—15	
322	36	13	74,1	g	+24		372	43	0	63,4	g	+32		422	31	4	41,6	b	+17	
323	35	11	38,9	g	+ 8		373	49	19	46,1	s	+ 4		423	46	18	64,8	l	+14	
324	31	12	16,3	g	— 4		374	36	10	65,5	g	+13		424	44	16	39,6	g	+ 4	
325	30	12	22,9	b	— 1		375	30	5	32,6	g	+11		425	27	3	36,2	g	+15	
326	32	14	35,6	b	+ 4		376	55	23	33,9	s	— 6		426	35	18	42,3	b	+ 3	
327	42	13	61,8	g	+18		377	54	16	22,6	l	— 5		427	39	13	38,7	b	+ 6	
328	34	9	58,3	g	+20		378	31	14	52,5	m	+12		428	45	21	28,9	l	— 7	
329	32	9	65,4	g	+24		379	35	11	37,9	l	+ 8		429	49	21	34,1	l	— 4	
330	43	12	42,3	g	+ 9		380	38	13	53,2	b	+13		430	32	13	38,0	l	+ 6	
331	40	10	15,9	g	— 2		381	41	17	33,1	l	0		431	50	15	9,5	l	—10	
332	36	10	68,1	g	+24		382	32	10	39,8	l	+10		432	34	7	34,1	g	+10	
333	32	5	62,5	g	+26		383	34	15	25,9	m	— 2		433	70	20	13,2	s	—13	
334	39	9	10,9	g	— 4		384	45	20	49,3	l	+ 5		434	26	4	33,1	b	+13	
335	38	7	75,5	b	+31		385	35	15	31,3	l	+ 1		435	27	4	33,9	g	+13	
336	34	9	75,2	g	+29		386	40	16	33,8	l	+ 1		436	42	15	18,4	l	— 6	
337	45	15	34,2	b	+ 2		387	33	6	22,7	b	+ 5		437	38	15	19,9	l	— 5	
338	52	21	16,3	l	—13		388	46	17	40,2	l	+ 3		438	38	13	17,7	s	— 4	
339	38	12	47,5	g	+12		389	45	17	25,4	l	— 4		439	25	5	46,6	g	+18	
340	55	15	30,9	g	0		390	26	2	37,9	g	+17		440	39	5	12,2	b	+ 1	
341	47	15	27,1	s	— 1		391	44	15	28,7	l	— 1		441	39	17	29,2	l	— 2	
342	53	16	21,3	s	— 5		392	48	0	27,4	g	+28		442	63	35	13,1	s	—28	
343	37	9	35,8	s	+ 9		393	26	1	33,3	g	+16		443	40	9	25,4	l	+ 4	
344	45	15	23,2	s	— 3		394	50	11	37,3	l	+ 8		444	25	5	24,8	l	+ 7	
345	47	6	47,4	b	+18		395	29	5	42,7	g	+16		445	33	14	24,4	l	— 2	
346	55	20	22,1	s	— 9		396	27	4	43,9	g	+18		446	34	4	39,4	b	+16	
347	48	9	33,2	s	+ 8		397	35	11	37,7	g	+ 8		447	58	25	42,7	l	— 4	
348	61	16	14,8	s	— 9		398	58	24	24,7	l	—12		448	46	17	34,5	l	0	
349	59	24	20,7	s	—14		399	50	13	36,9	l	+ 5		449	25	3	36,5	g	+15	
350	50	23	17,7	s	—14		400	25	2	41,1	g	+19		450	64	27	34,1	s	—10	

Tabelle 6 (Fortsetzung).

Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.	Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.	Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.
451	33	4	28,9	b	+10		468	59	25	21,7	s	—14		486	54	10	20,4	s	0	
452	27	5	34,8	b	+12		469	34	15	33,7	l	+ 2		487	56	27	18,1	s	—18	
453	44	16	21,8	l	— 5		470	51	15	14,2	s	— 8		488	37	4	10,2	b	+ 1	
454	39	16	35,2	m	+ 2									489	44	19	9,9	s	—14	
455	37	11	19,2	l	— 1		471	58	17	21,0	s	— 6		490	48	19	7,7	s	—15	
							472	49	20	17,1	s	—11								
456	36	3	29,6	b	+12		473	54	30	16,7	l	—22		491	52	20	8,8	s	—16	
457	37	19	32,9	l	— 3		474	59	19	27,7	l	— 5		492	44	11	13,4	s	— 4	
458	36	16	29,4	l	— 1		475	53	21	10,0	s	—16		493	54	26	8,5	s	—22	
459	35	10	20,4	l	+ 5									494	38	6	16,7	s	+ 2	
460	30	10	33,8	b	+ 7		476	42	19	27,0	l	— 5		495	47	11	14,4	s	— 4	
							477	40	13	23,4	l	— 1								
							478	46	15	27,9	l	— 1		496	68	24	15,1	s	—16	
461	29	11	33,2	l	+ 6		479	50	15	21,3	s	— 4		497	51	14	8,5	s	—10	
462	55	19	29,7	l	— 4		480	57	23	10,3	s	—18		498	52	19	6,9	s	—16	
463	47	9	24,6	s	+ 3									499	53	2	9,3	s	+ 3	
464	53	26	16,7	s	—18		481	51	13	36,7	b	+ 5		500	39	5	22,5	s	+ 6	
465	55	24	34,1	l	— 7		482	56	3	30,8	g	+12								
							483	29	10	23,2	g	+ 2		501	39	8	40,3	s	+12	
466	37	12	41,2	l	+ 9		484	38	6	33,7	l	+11		502	52	23	22,7	s	—12	
467	52	18	17,6	s	— 9		485	52	28	22,5	m	— 7		503	41	10	12,2	s	— 4	

atmung größere Mengen von Staub in die Lungen zu bekommen als durch die Nasenatmung. Manche Personen vermögen richtige Angaben, ob sie durch den Mund atmen oder nicht, nicht zu machen. Es ist daher wahrscheinlich, daß in Wirklichkeit die Zahl der Mundatmer etwas größer ist als es nach der Tabelle erscheint.

Zwischen den eigentlichen Mundatmern und den Leuten, die auch bei den größten Anstrengungen durch die Nase atmen können, steht die große Menge derjenigen Personen, die bei großen Anstrengungen gelegentlich auch einmal den Mund bei der Atmung zu Hilfe nehmen. Die schwerste Arbeit, die von Gesteinshauern verrichtet wird, ist das Schaufeln der Berge (Steine). Einen sicheren Anhalt darüber zu gewinnen, wieviel Mundatmung hierbei wirklich ausgeübt wird, dürfte kaum möglich sein. Letzten Endes ist es das Ergebnis unserer Untersuchungen, welches gewisse Schlüsse in dieser Richtung gestattet. Findet sich nämlich eine enge Beziehung zwischen Staubbindung der Nase und der Silicose, so spricht das gegen eine große Bedeutung der gelegentlichen Mundatmung.

Überblickt man die Werte für das Staubbindungsvermögen der Nase in Tabelle 6 und gleichzeitig die zugehörigen Diagnosen, so fällt ohne weiteres auf, daß die mit „gesund" bezeichneten Bergleute sehr häufig gute, die erkrankten Bergleute dagegen in der Mehrzahl schlechte Nasen aufweisen. Wenn wir der Kürze des Ausdruckes halber von „guten" oder „schlechten" Nasen sprechen, so ist damit stets gut oder schlecht in bezug auf das Staubbindungsvermögen gemeint.

Um die Ergebnisse übersichtlicher zu gestalten, haben wir in Abb. 15 als Abszisse das Staubbindungsvermögen der Nase, als Ordinate die Dauer der Arbeit vor Stein eingetragen. Aus dem Zeichen, mit dem die einzelnen Leute in dieser Darstellung vermerkt sind, ist zu ersehen, ob sie gesund, leicht oder schwer erkrankt waren. Die beginnenden Fälle sind durch ein besonderes Zeichen markiert. Ebenso sind die Mundatmer hervorgehoben.

Da naturgemäß die Dauer der Arbeit vor Stein wesentlich mitbestimmend sein muß für die Entstehung der Erkrankung, müßten wir erwarten, von unten nach oben die Zeichen für gesund verschwinden und für krank auftreten zu sehen. Wenn dieser Übergang auch im Gebiet der Nasen mit schlechter Staubbindung nicht sehr gut zum Ausdruck kommt, so liegt das daran, daß wir junge,

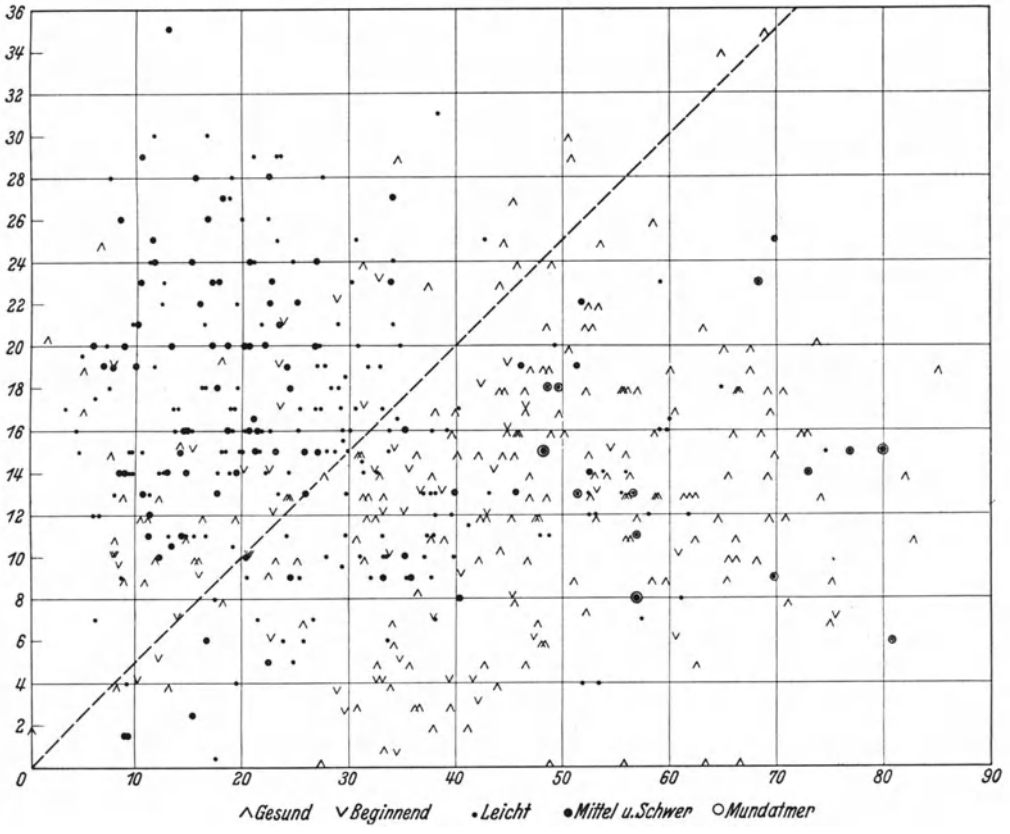


Abb. 15. Staubbindungsvermögen, Arbeitsalter und Silicoseerkrankung bei Ruhrbergleuten.

gesunde Leute, die für uns wenig interessant waren, im allgemeinen nicht untersucht haben. Unverkennbar ist bei der Abb. 15, daß, je weiter wir nach rechts, also in das Gebiet der Nasen mit guter Staubbindung gelangen, die Zeichen für gesund immer mehr zunehmen, die für krank abnehmen. Bei einem Arbeitsalter von mehr als etwa 15 Jahren finden wir eine ziemlich scharfe Grenze, die einem Staubbindungsvermögen von 40% entspricht. Arbeiter mit einem Staubbindungsvermögen unter 40% sind nahezu ausnahmslos erkrankt, während die Mehrzahl der Arbeiter mit Nasen, die mehr als 40% des Staubes binden, gesund geblieben ist. Bei kürzerer Arbeitsdauer rückt die Grenze mehr nach links, ist aber, je weiter wir nach links kommen, um so weniger scharf ausgeprägt, wahrscheinlich, weil, wie bereits erwähnt, zu wenig Gesunde untersucht wurden, die in dieses Gebiet hereinfallen.

Die Art der Darstellung in Abb. 15 hat den Nachteil, daß infolge der sehr verschieden starken Besetzung der einzelnen Gruppen, die sich durch die Einteilung nach dem Arbeitsalter und der Staubbindungsfähigkeit der Nasen ergeben, das Grundsätzliche weniger deutlich in die Erscheinung tritt, als das bei gleichmäßiger Verteilung der Fall sein würde.

Die Darstellung der Ergebnisse in Abb. 15 zeigt, daß unter gleichen Arbeitsbedingungen wesentlich zwei Momente für den Eintritt der Silicoseerkrankung maßgebend sind: Die Dauer der Arbeit im Staub und die Güte des Staubbindungsvermögens der Nase. Die Bedeutung des letzteren muß daher sehr viel klarer in die Erscheinung treten, wenn wir aus den untersuchten Bergleuten Gruppen annähernd gleicher Arbeitszeit bilden. Eine derartige Einteilung liegt der graphischen Darstellung der Abb. 16 zugrunde. Nach dem Arbeitsalter sind hier 5 Gruppen gebildet, die dem Arbeitsalter 0—5, 6—10, 11—15, 16—20 und über 20 Jahre entsprechen. Auf der Darstellung bedeutet jeder Strich einen der untersuchten Gesteinshauer. Die Länge des Striches zeigt jeweils die Güte des Staubbindungsvermögens seiner Nase. Je länger ein Strich ist, um so besser ist demnach die Nase. Eine ausgezogene Linie bedeutet, daß der betreffende Mann gesund ist. Eine lang gestrichelte Linie bedeutet einen beginnenden, eine kurz gestrichelte einen leichten, eine punktierte einen mittleren oder schweren Staublungenfall. Ein kleiner Kreis am Fußpunkt der Linie bedeutet, daß der Mann Mundatmer ist.

Wir beginnen die Betrachtung zweckmäßig mit der höchsten Altersstufe, die ganz unten dargestellt ist. Unter den Bergleuten mit ausgesprochen schlechten Nasen sehen wir sehr viel punktierte Linien, d. h. mittlere oder schwere Staublungenfälle. Bei Nasen zwischen 25 und 40% nehmen die leichten Fälle zu, während ganz links sich die Gesteinshauer mit ausgesprochen guten Nasen befinden, von denen die überwiegende Mehrzahl keinerlei Krankheitserscheinungen aufweist. Wollte man eine Grenze für die Gefährdung angeben, so würde man diese etwa bei einem Staubbindungsvermögen von 40%, entsprechend der eingezeichneten Linie, zu ziehen haben. Die nächste Altersgruppe von 16—20 Jahren zeigt das gleiche Ergebnis fast noch deutlicher. Die mittleren und schweren Fälle entsprechen im wesentlichen Nasen mit einer Staubbindung unter 25%, zwischen 25 und 40% liegen in der Hauptsache die leichten Staublungen, über 40% die Mehrzahl der gesunden.

Je niedriger das Arbeitsalter ist, um so mehr müssen wir erwarten, die Grenze der Gefährdung nach unten rücken zu sehen. In der Altersgruppe 11—15 Jahre sehen wir zwar auch zwischen 0 und 25% die Mehrzahl der mittleren und schweren Fälle, zwischen 25 und 40% mehr leichte Fälle. Wir sehen aber hier bereits mehr beginnende und gesunde als bei gleicher Staubbindung in den älteren Gruppen. Die beginnenden Fälle häufen sich in typischer Weise zwischen 30 und 40%. Unter den Bergleuten mit ausgesprochen guten Nasen finden sich in dieser Altersgruppe verhältnismäßig viele Mundatmer, die naturgemäß erkrankt sind, da sie von ihrem guten Nasenfilter keinen Gebrauch machen. In der Altersklasse 6—10 Jahre nimmt die Zahl der mittleren und schweren Silicosen stark ab. Rechnen wir auch die beginnenden Fälle als krank, so würden wir auch hier die Grenzlinie für die Gefährdung noch nicht niedriger als 40% zu ziehen haben. Die Altersklasse 0—5 Jahre ist im ganzen sehr schwach vertreten. Sie zeigt einige leichte, mittlere und schwere Fälle bei ausgesprochen

schlechten Nasen, zwischen 25 und 40% finden sich neben gesunden auffallend viel beginnende Staublungenfälle.

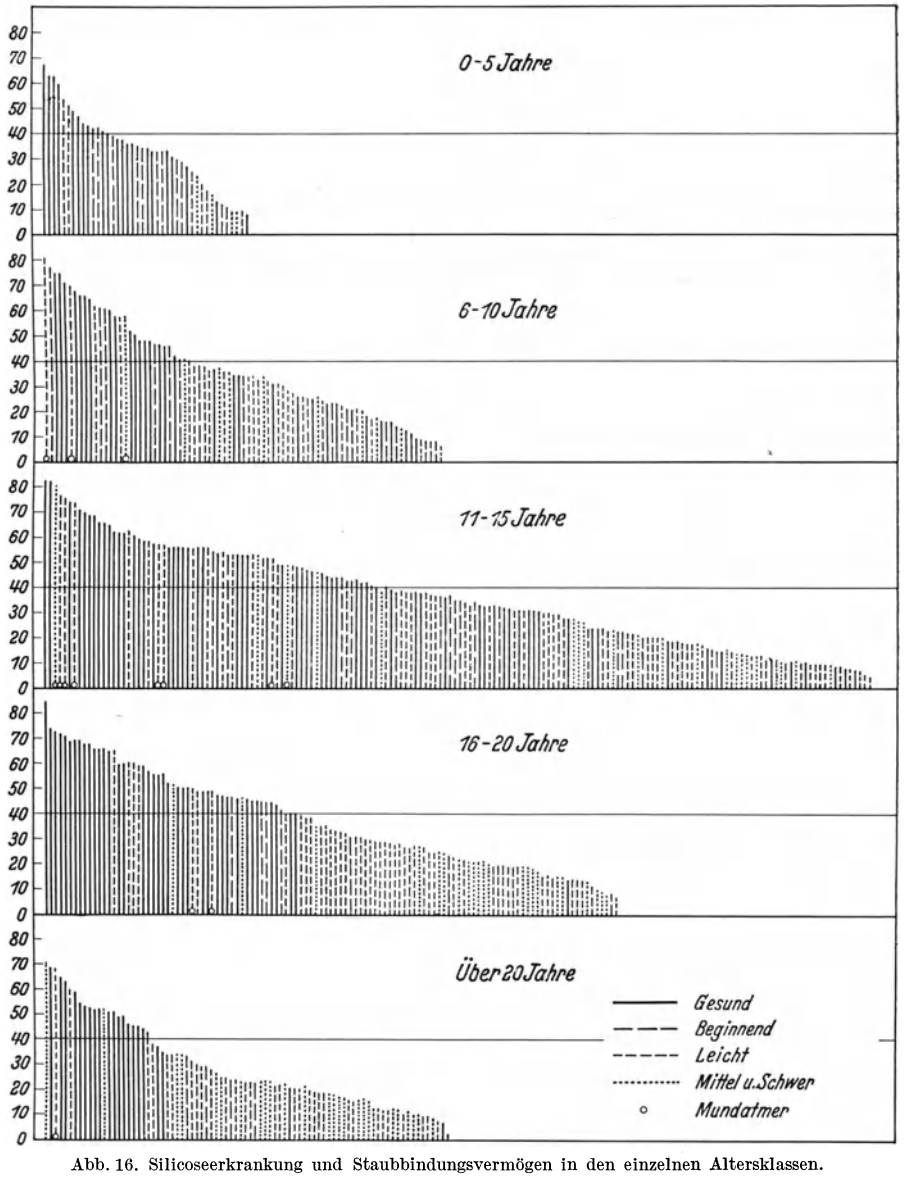


Abb. 16. Silicoseerkrankung und Staubbindungsvermögen in den einzelnen Altersklassen.

Die nachstehende Tabelle 7 enthält die Zahl der Fälle geordnet nach Diagnosen und innerhalb der so entstehenden Gruppen nach Altersklassen und wiederum nach der Güte der Nasen. Die in der Tabelle 6 als Mundatmer gekennzeichneten Leute sind bei dieser Zusammenstellung weggelassen. Ganz rechts (Stab 12) ist das durchschnittliche Staubbindungsvermögen der

Tabelle 7.

1	Jahre 0—10 (2)	10—20 (3)	20—30 (4)	30—40 (5)	40—50 (6)	50—60 (7)	60—70 (8)	70—80 (9)	80—90 (10)	Summe der Fälle (11)	D (12)
					Gesund.						
Über 20 Jahre	2	—	1	2	6	8	3	—	—	22	45,4
	9	—	*5*	*9*	*27*	*36*	*14*	—	—		± 3,6
16—20	2	1	1	2	12	8	11	4	1	42	52,9
	5	*2*	*2*	*5*	*29*	*19*	*26*	*10*	*2*		± 2,7
11—15	3	6	3	13	13	15	10	2	2	67	44,8
	4	*9*	*4*	*19*	*19*	*22*	*15*	*3*	*3*		± 2,3
6—10	1	5	4	4	6	4	4	3	—	31	41,9
	3	*16*	*13*	*13*	*19*	*13*	*13*	*10*	—		± 3,7
0— 5	2	1	1	9	5	1	3	—	—	22	38,0
	9	*4*	*4*	*41*	*23*	*5*	*14*	—	—		± 1,15
					Beginnend.						
Über 20 Jahre	—	—	3	1	—	—	—	—	—	4	27,2
	—	—	*75*	*25*	—	—	—	—	—		± 2,06
16—20	1	—	1	1	4	—	—	—	—	7	34,4
	14	—	*14*	*14*	*57*	—	—	—	—		± 1,74
11—15	—	1	3	7	2	2	—	—	—	15	34,7
	—	*7*	*20*	*47*	*13*	*13*	—	—	—		± 2,92
6—10	3	2	3	2	3	—	2	1	—	16	32,5
	19	*12*	*19*	*12*	*19*	—	*12*	*6*	—		± 1,67
0— 5	—	2	2	5	2	—	—	—	—	11	30,8
	—	*18*	*18*	*45*	*18*	—	—	—	—		± 1,02
					Leicht.						
Über 20 Jahre	3	10	10	5	1	1	—	—	—	30	23,1
	10	*33*	*33*	*17*	*3*	*3*	—	—	—		± 2,59
16—20	7	11	16	12	2	3	1	—	—	25	26,5
	13	*21*	*31*	*23*	*4*	*6*	*2*	—	—		± 2,02
11—15	9	16	10	12	4	7	1	—	—	59	27,7
	15	*27*	*17*	*20*	*7*	*12*	*2*	—	—		± 2,06
6—10	2	1	8	10	—	1	1	—	—	23	30,6
	9	*4*	*35*	*43*	—	*4*	*4*	—	—		± 2,63
0— 5	1	2	1	—	—	2	—	—	—	6	29,4
	17	*34*	*17*	—	—	*34*	—	—	—		± 7,64
					Mittelschwer.						
Über 20 Jahre	2	12	8	2	—	1	1	—	—	26	21,8
	8	*46*	*31*	*8*	—	*4*	*4*	—	—		± 2,66
16—20	5	7	9	1	1	1	—	—	—	24	20,3
	21	*29*	*37*	*4*	*4*	*4*	—	—	—		± 2,20
11—15	2	10	5	1	1	1	—	—	—	20	21,0
	10	*50*	*25*	*5*	*5*	*5*	—	—	—		± 2,75
6—10	—	2	2	3	1	1	—	—	—	9	24,3
	—	*22*	*22*	*33*	*11*	*11*	—	—	—		± 3,04
0— 5	2	1	1	—	—	—	—	—	—	4	14,1
	50	*25*	*25*	—	—	—	—	—	—		± 3,15

betreffenden Gruppe angegeben. In der ersten Abteilung „gesund" sehen wir, daß mit abnehmendem Arbeitsalter das durchschnittliche Staubbindungsvermögen nur wenig absinkt. Der Durchschnittswert aller beginnenden Fälle liegt charakteristischerweise nahe bei 30%, während die leichten und namentlich die mittleren bis schweren Fälle noch niedrigere Durchschnittswerte aufweisen. Die Berechnung des durchschnittlichen Staubbindungsvermögens als arithmetisches Mittel der einzelnen Gruppen gibt kein ganz richtiges Bild. In der Gruppe der Gesunden mit durchschnittlich guten Nasen beeinflussen die wenigen Fälle mit schlechten Nasen den Durchschnittswert ungewöhnlich stark, da entsprechende Streuwerte nach oben nicht vorhanden sein können. Das Umgekehrte findet bei den leichten und mittleren Fällen statt. Hier gibt es naturgemäß einige Streufälle mit ausgesprochen guten Nasen; es kommen aber keine Fälle vor, die von dem Mittel entsprechend weit nach unten abweichen, um diese zu kompensieren.

Ein richtigeres Bild als die Durchschnittszahlen gibt daher die in den Stäben 2—10 der Tabelle 7 wiedergegebene Verteilung der Gesteinshauer auf die einzelnen Stufen der Staubbindungsfähigkeit der Nase. Die oberen Zahlen bedeuten jeweils die Anzahl der aufgefundenen Fälle, die darunterstehenden Zahlen in Kursivschrift geben die prozentuale Verteilung der betreffenden Gruppe auf die einzelnen Stufen der Staubbindungsfähigkeit an. Bei den über 20 Jahre arbeitenden Gesunden sehen wir die größte Anzahl der Fälle zwischen 40 und 60% Staubbindung; ebenso in der Stufe 16—20 Jahre. In der Stufe 11—15 Jahre rückt das Maximum bereits deutlich herunter. Die Gesunden mit einem Arbeitsalter von 6—10 Jahren verteilen sich annähernd gleichmäßig auf das Bereich von 10—70% Staubbindungsfähigkeit. Ähnlich verhalten sich die ganz Jungen.

Die „beginnenden Fälle" liegen in allen Altersstufen in der Mehrzahl zwischen 20 und 40%. Bei den „leichten" Silicosen finden wir eine deutliche Verschiebung des Häufigkeitsmaximums in Richtung auf die Nasen mit schlechtem Staubbindungsvermögen. Das Maximum liegt in allen Altersklassen etwa bei einem Staubbindungsvermögen von 20—30%. Bei den mittleren und schweren Fällen rückt das Maximum noch weiter nach links und befindet sich meist zwischen 10 und 20%. Eine Ausnahme hiervon bildet die Altersgruppe 6 bis 10 Jahre. Jedoch dürfte diese Abweichung nur auf die geringe Besetzung dieser Gruppe, die eine statistische Auswertung unmöglich macht, zurückzuführen sein.

Betrachten wir die prozentuale Verteilung in ihrem Verhalten zu dem Staubbindungsvermögen von 40%, das sich als wichtiger Grenzwert erwiesen hat, so sehen wir, daß von den Gesunden der beiden höchsten Altersklassen 77 bzw. 86% darüberliegen, von den Leichtkranken der gleichen Altersstufe dagegen nur 6 bzw. 12%, von den Mittel- und Schwerkranken in beiden Gruppen nur 8%. Von den Gesunden der 3 jüngeren Altersstufen liegen unter einer Staubbindung von 40%: 36 bzw. 45 und 58%, worin zum Ausdruck kommt, daß wir uns, je kürzer die Arbeitsdauer ist, um so mehr der Normalverteilung der Staubbindungsfähigkeit nähern. Von den „Beginnenden" dagegen liegen in den 3 jüngeren Altersstufen unter 40%: 74, 62 und 82%, von den „Leichten" bereits 79, 91 und 68, von den „Mittleren und Schweren" dieser Altersgruppe aber sogar 80, 77 und 100%.

Die verschiedenen Darstellungen der Abb. 16 und der Tabelle 7 haben uns zu der Auffassung geführt, daß — gleiche Arbeitsbedingungen vorausgesetzt — die Staubbindungsfähigkeit der Nase neben dem Arbeitsalter als ein wesentlicher Faktor für die Entstehung der Silicoseerkrankung angesehen werden muß. Betrachten wir die Fälle, die in ausgesprochenem Widerspruch zu dieser Ansicht stehen, so müssen wir feststellen, daß sie im Vergleich zu den mit dieser Ansicht übereinstimmenden Fällen sehr wenig zahlreich sind. Wir müssen uns darüber klar sein, daß die vorausgesetzte Gleichmäßigkeit der Arbeitsbedingungen doch nur in ganz großen Zügen vorhanden ist, und wir müssen uns ferner darüber klar sein, daß die Erfassung der an sich wenig zahlreichen Mundatmer niemals mit voller Exaktheit möglich ist. Insbesondere gibt es sicher Personen, die nur gelegentlich, d. h. bei besonders schwerer Arbeit, einmal durch den Mund atmen. Derartige gelegentliche Mundatmer sind naturgemäß mehr gefährdet als reine Nasenatmer mit guter Nase, ohne aber den Gefährdungsgrad der dauernden Mundatmer oder der Personen mit schlechten Nasen zu erreichen.

Wenn sich unter den Arbeitern gelegentlich Personen befinden, die trotz schlechter Nase nicht erkrankt sind oder leichter erkrankt sind als ihre gleichaltrigen Kameraden, so ist unter Umständen auch daran zu denken, daß ihre Nase erst seit verhältnismäßig kurzer Zeit schlecht geworden ist. Es ist durchaus denkbar, daß das Staubbindungsvermögen der Nase sich z. B. im Anschluß an Katarrhe oder andere Erkrankungen verschlechtern kann, wie es andererseits sehr unwahrscheinlich ist, daß schlechte Nasen wieder ein besseres Staubbindungsvermögen zurückerlangen. Wenn auch sicher die Möglichkeit einer Verschlechterung der Staubbindungsfähigkeit im Laufe mehrerer Jahre besteht, so müssen wir doch aus unserem Material den Schluß ziehen, daß ein solcher Prozeß nur recht selten eintritt, sonst müßte die Zahl der trotz schlechter Nase und langer Arbeitszeit Gesunden größer sein, als sie tatsächlich ist. Die Untersuchungen an Ruhrbergleuten bestätigen demnach den früher (S. 16) wiedergegebenen Befund, daß eine regelmäßige Abnahme der Staubbindung mit dem Lebensalter nicht eintritt.

Betrachten wir die beschriebenen Fehlermöglichkeiten, die sich leider nicht schärfer erfassen lassen, so können hierdurch die wenigen, unserer Ansicht zuwiderlaufenden Fälle als genügend geklärt gelten.

b) Der Index der Gefährdung.

Geht man von der Vorstellung aus, daß die Menge des in die Lunge eingedrungenen Staubes bestimmend ist für das Auftreten silikotischer Veränderungen, so muß die Gefahr, daß es zu einer Silicoseerkrankung kommt, umgekehrt proportional dem Staubbindungsvermögen der Nase wachsen. Es muß demnach möglich sein, auf Abb. 15 eine gerade Linie durch den Nullpunkt des Koordinatensystems so zu legen, daß sie eine Grenze bildet zwischen den gesunden und kranken Fällen. Rein gefühlsmäßig würde man eine solche Linie etwa durch den Schnittpunkt der Ordinate: 40% mit der Horizontalen: 20 Arbeitsjahre legen. Es erübrigt sich, zu betonen, daß eine derartige Grenzlinie natürlich niemals dem Einzelfall gerecht wird, sondern nur in erster Annäherung das durchschnittliche Verhalten wiedergeben kann. Die erwähnte Linie würde der Gleichung:

$$\frac{N}{2} - A = 0$$

entsprechen, wenn wir mit N das Staubbindungsvermögen der Nase, mit A das Arbeitsalter bezeichnen. Dem Verlauf der Grenzlinie entsprechend können wir in dem Ausdruck $\frac{N}{2} - A$ einen Index erblicken für den Grad der Gefährdung, eine Silicose zu bekommen. Ist, auf den Einzelfall angewendet, der „Gefährdungsindex" $\frac{N}{2} - A$ gleich 0, so ist wahrscheinlich, daß der betreffende Mann bereits eine beginnende Silicose aufweist, da er auf der Grenze steht zwischen gesund und krank. Ist der Index stark positiv, so ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß der betreffende Mann gesund ist. Die leicht Silicosekranken müssen im allgemeinen Werten entsprechen, die wenig negativ sind. Je größer die Negativität des Index ist, um so wahrscheinlicher ist eine Erkrankung.

Wir haben den Gefährdungsindex in der beschriebenen Weise für die in Tabelle 6 aufgezählten 503 Bergleute berechnet und Durchschnittswerte für die einzelnen Stadien der Erkrankung ermittelt. Wir fanden für die Gesunden einen Mittelwert von $+ 9{,}01 \pm 0{,}75$. Für die beginnenden Fälle ergab sich ein Indexwert von $+ 5{,}22 \pm 1{,}30$, für die leichten ein solcher von $- 1{,}69 \pm 0{,}78$, für die mittleren und schweren schließlich ein Indexwert von $- 6{,}88 \pm 0{,}99$. Infolge der großen Zahl der Fälle, die der Berechnung zugrunde liegen, erscheinen die mittleren Fehler recht klein, so daß sich die Bereiche des einfachen mittleren Fehlers nicht, die des 3fachen nur wenig überschneiden.

Mathematisch läßt sich die Bedeutung des Gefährdungsindex durch den Grad der Korrelation mit der Krankheitsdiagnose zum Ausdruck bringen. Teilen wir das gesamte Material einmal nach den verschiedenen Diagnosen in 5 Gruppen, andererseits jede dieser Gruppen nach den Indexzahlen in Untergruppen, so läßt sich nach dem in der Variationsstatistik üblichen Verfahren die Korrelation berechnen. Dabei bedeutet eine Korrelation $r = + 1$ eine volle Proportionalität in jedem einzelnen Falle, $r = \pm 0 + 0$ ein völliges Fehlen jeder Beziehung. Eine Korrelation von $r = + 0{,}8$ bedeutet bereits eine recht enge Beziehung, wie sie z. B. zwischen der Körpergröße und dem Lebensalter bei Kindern besteht. Entspricht der positive Wert des einen einem negativen Wert des anderen Merkmals, so wird r negativ. $r = - 1$ bedeutet strenge umgekehrte Proportionalität.

Eine positive Korrelation zwischen dem Arbeitsalter und der Schwere der Erkrankung ist selbstverständlich. Die Bedeutung des Staubbindungsvermögens der Nase ist dann nachgewiesen, wenn die Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Gefährdungsindex enger ist als zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Arbeitsalter. Unser Material ergibt für die Korrelation zwischen Arbeitsalter und Schwere der Erkrankung einen Wert von nur $r = + 0{,}184$, für die Korrelation zwischen Index und Schwere der Erkrankung einen wesentlich höheren Wert $r = - 0{,}524$. Die Korrelation zwischen Arbeitsalter und Schwere der Erkrankung ist bei unserem Material auffallend gering. Der Grund dafür liegt darin, daß zum Nachweis der Richtigkeit unserer Ansicht besonders viele alte Gesunde und junge Kranke zur Untersuchung kamen. Die Korrelation entspricht also nicht dem allgemeinen Durchschnitt und dürfte für diesen wesentlich höher liegen. Da aber in den Index der Gefährdung das Arbeitsalter eingeht, so würde in diesem Falle auch die Korrelation zwischen Index und Schwere der Erkrankung größer sein.

Kennzeichnend sind demnach nicht die absoluten Korrelationszahlen, sondern nur die Verbesserung durch Mitberücksichtigung des Staubbindungsvermögens im Index.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, sei nochmals darauf hingewiesen, daß der Index natürlich niemals mehr sein kann als ein Ausdruck für den Grad der Gefährdung. Er sagt uns etwas aus über den Krankheitszustand, der wahrscheinlich anzutreffen sein wird, aber nichts über den tatsächlichen Befund. Seine Berechnung kann niemals als Ersatz für eine klinische- oder röntgenologische Untersuchung dienen. Sie ermöglicht es aber, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine Prognose zu stellen.

c) Untersuchungen an Mansfelder Bergleuten.

Die Tragweite der im Ruhrbergbau erhobenen Befunde ließ es wünschenswert erscheinen, systematische Massenuntersuchungen auch an anderer Stelle durchzuführen, um hierdurch festzustellen, ob die an Gesteinshauern im Ruhrgebiet erhobenen Befunde für silicosegefährdete Bergleute allgemeine Gültigkeit haben, oder ob besondere lokale Verhältnisse irgendwelcher Art bei dem Zustandekommen der Ergebnisse eine Rolle gespielt haben. Es mußte hierzu ein Revier gewählt werden, in dem sowohl die geologisch-mineralogischen Verhältnisse, als auch die Arbeitsbedingungen von den im Ruhrgebiet gegebenen möglichst verschieden sind. Wir folgten daher gerne der Anregung der Knappschafts-Berufsgenossenschaft, eine Untersuchungsreihe im Mansfelder Bergbau-Revier durchzuführen.

Die bergbaulichen Verhältnisse im Mansfelder Revier sind von denen des Ruhrgebietes in vieler Beziehung verschieden. Im Ruhrgebiet unterscheidet man zwischen Kohlenhauern und Gesteinshauern und betrachtet im allgemeinen nur die letzteren als silicosegefährdet. Bei der geringen Mächtigkeit des Kupferschieferflözes im Mansfelder Gebiet kann man den Abbau nicht auf das Flöz selbst beschränken, es werden vielmehr die hangenden kieselsäureärmeren, kalkigen Schichten mit hereingewonnen, so daß die Abbauhöhe, von dem nicht angegriffenen Liegenden aus gemessen, 0,80—1,00 m beträgt. Dagegen wird beim Streckenvortrieb das Hangende und das Liegende angegriffen. Die Arbeit im Liegenden gilt wegen des höheren Kieselsäuregehaltes für gefährlicher. Man ist daher schon seit längerer Zeit dazu übergegangen, beim Streckenvortrieb ausschließlich naß zu bohren, wodurch die Staubbildung stark vermindert wird. In den niedrigen Streben ist aus verschiedenen Gründen, insbesondere wegen der Belästigung durch das Wasser, die Naßbohrung nicht möglich; jedoch enthält der Staub, der, wie erwähnt, nur aus dem Hangenden stammt, keine freie Kieselsäure, sondern ist kalkiger Natur. Die Arbeit im Streb erfolgt im Sitzen oder in einer knienden Stellung, während sie beim Streckenvortrieb je nach der Lage des anzubringenden Bohrloches verschieden ist. Staubschutzmasken werden im allgemeinen nicht getragen. Nicht unwichtig für die Beurteilung der Arbeit der von uns untersuchten älteren Bergleute ist, daß die Strebhöhe in ihrer Jugend noch wesentlich niedriger war und die Arbeit vorwiegend im Liegen verrichtet wurde, so daß sie in Gefahr gerieten, größere Staubmengen von der Sohle einzuatmen. Das traf insbesondere auf die Treckerjungen zu, die auf Händen und Knien

rutschend die niedrigen Strebräderhunte durch den Streb selbst und die sog. „Fahrt", die ebenfalls nur Abbauhöhe hatte, zogen. Die Förderung im Abbau ist heute weitgehend mechanisiert.

Da es sich unter den heutigen Verhältnissen wohl kaum mit Sicherheit sagen läßt, ob die Arbeit im Streb, wo viel, aber verhältnismäßig harmloser Staub vorhanden ist, oder die Arbeit im Streckenvortrieb, wo wenig, aber vielleicht gefährlicherer Staub vorkommt, die größere Silicosegefährdung bedeutet, da ferner die meisten Bergleute die Art ihrer Tätigkeit gewechselt haben, so verzichteten wir darauf, Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien von Bergleuten zu machen und legten der Beurteilung lediglich die Zahl der unter Tage verbrachten Arbeitsjahre zugrunde.

Da es bekannt war, daß im Mansfelder Revier silikotische Veränderungen der Lunge kaum jemals vor dem 10. Arbeitsjahre das Stadium „leicht" erreichen, so waren Bergleute mit weniger als 10 Arbeitsjahren für uns ohne Interesse. Mit wenigen Ausnahmen untersuchten wir nur Bergleute mit mehr als 15 Arbeitsjahren. Wenn schlecht filternde Nasen zu einer schnellen Entwicklung von silikotischen Veränderungen disponieren, so mußten unter den berufsgenossenschaftlich als schwer staublungenkrank anerkannten Rentenempfängern insbesondere solche sein, deren Nasen nur wenig Staub zurückzuhalten vermögen. Wir untersuchten daher als erste Gruppe als schwer staublungenkrank anerkannte Fälle, bei denen genaue röntgenologische Untersuchungen bereits vorgenommen worden waren. Es bestand weiter die Notwendigkeit, bei den Untersuchungen Leute zu erfassen, die trotz langer Arbeitszeit im Staub nicht krank geworden sind, da bei diesen Leuten besonders gut filternde Nasen zu erwarten waren. Es wurden daher als zweite Gruppe aktive Bergleute mit möglichst langer Arbeitszeit untersucht. Besonders wertvoll waren uns hierbei wieder die ältesten Leute, die, jetzt meist als Kläuber arbeitend, zum Teil auf eine 35jährige, ja sogar 40jährige Arbeitszeit unter Tage zurückblicken. Da von diesen Leuten ebensowenig wie von den noch als Hauer arbeitenden Bergleuten Röntgenaufnahmen vorlagen, so mußten von ihnen Röntgenaufnahmen gemacht werden, um sie nach dem Grade der angetroffenen silikotischen Veränderungen einreihen zu können. Die röntgenologische Untersuchung erfolgte im Krankenhaus „Bergmannswohl" in Schkeuditz. Neben den auf diese Weise erfaßten Bergleuten wurde eine Anzahl von Bergleuten untersucht, die zufällig als Patienten im Knappschaftskrankenhaus in Eisleben lagen und solche, von denen aus irgendeinem Grunde eine röntgenologische Lungenaufnahme bereits vorlag.

In der nachfolgenden Tabelle 8 sind die Meßergebnisse, so wie sie in chronologischer Reihenfolge entstanden sind, eingetragen. Dabei bedeutet jede der laufenden Nummern einen der untersuchten Bergleute. A bedeutet das Lebensalter, AA das Arbeitsalter, N die Staubbindungsfähigkeit der Nase, D die auf Grund des Röntgenbildes gestellte Diagnose, wobei die Zeichen s, m, l, b und g die Stadien der Erkrankung schwer, mittel, leicht, beginnend und gesund kennzeichnen. Es folgt dann unter I der Gefährdungsindex, der ebenso wie früher berechnet ist. Unter Bemerkung ist vermerkt, wenn ein Bergmann ausgesprochener Mundatmer (M) ist. Große Bedeutung kommt dieser auf Angabe der Leute selbst beruhenden Kennzeichnung nach unseren Erfahrungen allerdings nicht zu.

Tabelle 8.

Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.	Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.	Nr	A	AA	N	D	I	Bem.
1	59	36	36,1	m	—17		51	32	14	55,9	b	+14		101	42	23	34,7	b	— 6	
2	48	26	34,5	m	— 9		52	30	15	32,1	b	+ 1		102	37	20	10,6	b	—15	
3	60	42	7,1	s	—38		53	28	14	10,3	g	— 1		103	31	17	9,0	l	—12	
4	58	30	9,8	s	—25		54	32	18	38,8	l	+ 1		104	37	21	21,0	b	—10	
5	48	27	31,4	m	—11		55	33	19	70,4	b	+16		105	46	28	11,7	l	—22	
6	44	21	33,6	s	— 4		56	30	16	6,7	b	—13		106	40	15	10,4	l	— 9	
7	45	28	67,5	s	+ 6		57	65	29	66,0	m	+ 4	M	107	35	19	20,6	b	— 9	
8	63	28	28,3	s	—14		58	34	18	29,9	b	— 3		108	39	20	19,5	l	—10	
9	58	30	48,5	m	— 6		59	42	13	21,6	b	— 2		109	37	23	16,4	b	—15	
10	51	23	60,3	l	+ 7		60	29	9	70,2	g	+26		110	43	26	16,9	l	—14	
11	61	41	15,4	s	—33		61	28	14	76,5	g	+24		111	34	18	43,3	b	+ 4	
12	61	35	26,4	s	—22		62	33	7	5,5	g	— 4		112	32	17	7,7	l	—13	
13	63	40	64,9	s	— 8	M	63	29	15	72,7	b	+21		113	35	21	19,8	l	—11	
14	50	36	71,1	g	+ 1		64	39	19	41,8	b	+ 2		114	36	22	11,2	b	—16	
15	52	32	54,5	m	— 5		65	37	23	32,6	l	— 7		115	50	35	54,3	b	— 8	
16	58	38	54,7	s	—10		66	31	12	49,2	g	+13		116	42	25	17,5	s	—16	
17	52	33	15,6	s	—25		67	35	13	61,3	b	+19		117	32	18	24,3	b	— 6	
18	50	34	35,6	m	—14		68	33	19	71,7	g	+17		118	42	26	15,4	m	—18	
19	44	25	51,6	s	+ 1		69	33	14	48,5	b	+10		119	31	17	40,3	b	+ 3	
20	39	10	53,2	g	+ 7		70	35	20	63,9	b	+12		120	35	16	17,0	b	— 7	
21	36	11	59,1	b	+19		71	28	11	43,4	g	+11		121	48	25	68,8	b	+ 9	
22	39	10	31,9	b	+ 6		72	27	7	60,6	g	+23		122	35	19	36,1	b	— 1	
23	35	14	26,9	b	— 1		73	28	34	36,0	s	—16		123	32	17	57,3	g	+11	
24	35	10	28,1	b	+ 3		74	35	12	61,3	g	+19		124	50	34	50,0	l	— 9	
25	46	29	22,9	l	—18		75	73	43	73,1	l	— 6		125	38	21	12,6	l	—15	
26	37	14	46,5	b	+ 8		76	58	39	20,2	s	—29		126	26	10	26,4	g	+ 3	
27	53	39	37,9	l	—20		77	58	39	20,7	s	—29		127	34	19	24,6	l	— 7	
28	44	23	32,1	l	— 7		78	56	35	50,4	m	—10		128	44	27	21,6	g	—16	
29	52	33	66,2	l	± 0		79	32	10	81,3	b	+31		129	47	33	8,8	l	—25	
30	50	33	19,7	l	—13		80	56	35	23,4	s	—23		130	41	17	12,3	l	—12	
31	45	13	24,2	g	— 1		81	37	20	14,5	b	—13		131	35	21	41,5	b	± 0	
32	54	38	13,8	s	—31		82	60	34	7,0	m	—31		132	35	21	12,0	l	—15	
33	52	30	17,7	s	—21		83	57	36	56,8	m	— 8		133	40	15	37,7	g	+ 4	
34	53	34	27,5	s	—20		84	32	12	30,9	l	+ 3	M	134	44	27	63,4	b	+ 5	
35	53	26	24,9	s	—14		85	59	31	8,8	s	—27		135	43	27	45,2	l	— 6	
36	53	36	16,4	s	—28		86	29	14	45,3	g	+ 9		136	33	18	35,3	b	+ 1	
37	53	24	19,1	s	—24		87	59	37	22,2	s	—26		137	37	13	5,8	b	—10	
38	69	42	46,2	s	—19		88	58	33	10,2	s	—28		138	52	27	29,8	b	—12	
39	53	32	32,6	s	—16		89	59	40	15,9	s	—32		139	56	36	31,8	l	—20	
40	52	33	30,0	s	—18		90	57	40	38,5	s	—21		140	44	20	24,6	b	— 8	
41	52	28	61,9	s	+ 3	M	91	56	36	10,7	s	—31		141	49	25	32,2	l	— 9	
42	50	28	53,9	s	— 1		92	49	28	48,0	s	— 4		142	36	22	33,8	l	— 5	
43	52	25	21,7	s	—14		93	53	17	14,2	l	—10		143	33	18	20,7	b	— 8	
44	34	20	51,1	g	+ 6		94	59	38	31,5	s	—22		144	44	27	51,3	b	— 1	
45	38	19	46,7	g	+ 4		95	59	39	30,1	s	—24		145	41	22	14,9	l	—15	
46	33	18	24,0	g	— 6		96	42	27	15,2	b	—19		146	48	29	37,3	l	—10	
47	35	20	8,9	b	—15		97	45	31	45,7	m	— 8		147	37	15	17,5	b	— 6	
48	37	21	46,5	g	+ 2		98	52	26	18,9	m	—17		148	41	21	54,5	l	+ 6	
49	43	30	44,5	b	— 8		99	59	37	31,5	s	—21		149	38	22	28,5	b	— 7	
50	38	21	47,4	l	+ 3		100	36	20	13,9	l	—13		150	50	33	35,5	l	—15	

Tabelle 8 (Fortsetzung).

Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.	Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.	Nr.	A	AA	N	D	I	Bem.
151	46	28	60,9	b	+ 2		179	50	29	64,5	l	+ 3		206	51	26	36,8	l	+ 8	
152	40	21	46,5	l	+ 2	M	180	49	30	39,8	l	—10		207	37	20	54,5	g	+ 7	
153	33	20	43,2	b	+ 2									208	52	34	49,2	l	— 9	
154	51	35	43,6	g	—13		181	45	29	36,6	b	—11		209	47	31	49,9	b	— 5	
155	48	30	13,7	l	—23		182	51	33	46,1	b	—10		210	54	13	67,8	b	+21	
							183	53	39	65,3	l	— 6								
156	36	19	37,4	b	± 0		184	45	30	65,6	b	+ 3		211	51	25	34,9	b	— 8	
157	32	17	25,3	l	— 4		185	53	37	67,3	b	— 4		212	53	34	71,4	l	+ 2	
158	47	33	44,4	l	—11									213	54	37	39,0	l	—18	
159	56	34	57,8	l	— 5		186	51	30	72,2	b	+ 6		214	54	34	82,8	b	+ 7	
160	49	32	52,1	g	— 6		187	51	34	71,2	l	+ 2		215	55	37	78,1	l	+ 2	
							188	52	30	49,1	b	— 5								
161	35	19	36,1	b	— 1		189	52	31	84,4	l	+13		216	50	30	74,2	l	+ 7	
162	35	20	59,7	l	+10	M	190	37	21	87,4	g	+33		217	55	36	7,6	l	—28	
163	36	14	48,9	b	+10									218	51	36	10,3	l	—31	
164	60	37	47,7	l	—13		191	62	39	78,3	l	± 0		219	52	37	75,5	m	+ 1	
165	51	32	45,3	b	— 9		192	47	30	28,7	b	—16		220	52	34	51,0	l	— 9	
							193	58	38	79,7	l	— 2								
166	57	17	53,2	g	+10		194	36	22	66,3	b	+11		221	50	32	49,6	b	— 7	
167	39	21	20,2	b	—11		195	65	31	38,8	l	—10		222	52	32	63,1	b	± 0	
168	42	23	30,9	l	— 8									223	49	31	52,2	b	— 5	
169	50	31	14,8	m	—24		196	48	19	72,4	b	+15		224	49	28	78,4	b	+11	
170	45	25	53,3	l	+ 2		197	49	28	76,5	b	+10		225	51	17	64,2	l	+15	
							198	49	27	63,0	l	+ 4								
171	43	23	3,2	l	—21		199	50	28	51,2	b	— 3		226	50	33	71,5	b	+ 3	
172	38	15	23,4	g	— 3		200	52	33	35,4	b	—15		227	49	34	74,9	b	+ 3	
173	32	18	9,3	l	—13									228	55	35	68,5	l	— 1	
174	40	23	63,3	b	+ 9		201	37	17	54,3	g	± 0		229	34	12	23,7	g	+ 1	
175	39	14	52,0	b	+12		202	49	30	38,6	b	—11		230	52	37	71,9	l	— 1	
							203	46	19	6,0	b	—16								
176	48	30	69,4	l	+ 5		204	51	32	52,9	b	— 6		231	53	29	80,0	l	+11	M
177	48	32	70,4	b	+ 3		205	52	3	24,0	g	+ 6								
178	50	33	45,5	l	—10															

Ein Überblick über die Ergebnisse läßt sich aus der graphischen Darstellung der Abb. 17 gewinnen. Wie bei der entsprechenden Abb. 15 (S. 33) ist als Ordinate die Zahl der Arbeitsjahre eingetragen, während die Abszisse von dem Staubbindungsvermögen der Nase gebildet wird. Auf den ersten Blick fällt auf, daß die große Masse der Schwerstaublungenkranken, die durch große Punkte dargestellt sind, sich in einem ungefähr dreieckigen, links oben liegenden Feld anordnen. Die Schwerstaublungenkranken sind also einmal Arbeiter mit langer Arbeitszeit (im allgemeinen mehr als 25 Jahre), und sind andererseits solche mit niedrigem Staubbindungsvermögen. Bei über 40% Filterung finden wir nur noch ganz vereinzelt Schwerstaublungenkranke, von denen sich ein Teil noch dazu selbst als Mundatmer bezeichnet hat. Die nicht sehr zahlreichen mittelschweren Staublungenkranken liegen ungefähr in einem Streifen, der unterhalb des Dreiecks, das von den Schwerstaublungenkranken gebildet wird, von links unten nach rechts oben verläuft. Es folgt dann wiederum von links unten nach rechts oben die große Masse der leichten Staublungenfälle, während schließlich die gesunden und beginnenden in einem rechtwinkeligen Dreieck liegen, dessen Hypothenuse von links unten nach rechts oben verläuft. Wichtig ist, daß in der rechten oberen Ecke der Figur, d. h. also bei den Leuten mit einem Staubbindungsvermögen von ungefähr 70%

und einem Arbeitsalter von etwa 35 Jahren neben leichten Staublungenfällen noch beginnende oder sogar gesunde Leute vorhanden sind. Leute, die also offenbar durch das gute Staubbindungsvermögen ihrer Nase vor dem Schicksal einer schweren Staublunge geschützt worden sind, das ihre Arbeitskameraden gleichen Arbeitsalters aber mit schlecht filternder Nase getroffen hat.

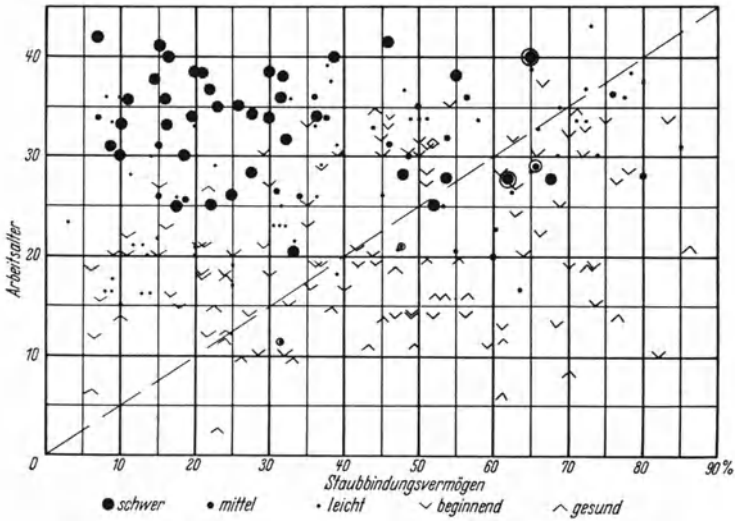


Abb. 17. Staubbindungsvermögen, Arbeitsalter und Silicoseerkrankung bei Mansfelder Bergleuten.

In Abb. 18 sind nur diejenigen Bergleute aufgenommen, die ein Arbeitsalter von mehr als 25 Jahren haben. Jeder der senkrechten Striche bedeutet hier einen der untersuchten Bergleute, das Filterungsvermögen der Nase ist



Abb. 18. Staubbindungsvermögen und Silicoseerkrankung bei alten Mansfelder Bergleuten.

durch die Länge des Striches, der Krankheitszustand durch die Art der Strichelung zum Ausdruck gebracht. Die Ordnung nach der Güte des Staubbindungsvermögens der Nase läßt erkennen, daß die Schwerstaublungenkranken, abgesehen von nur wenigen Ausnahmen, von denen ein Teil sicher Mundatmer ist, auf die Bergleute mit einem Staubbindungsvermögen unter 35% beschränkt bleibt. Betrachten wir den linken Teil der graphischen Darstellung, so fällt auf, daß auch von den Bergleuten mit einer gut filternden Nase ein großer Teil bereits das Stadium „leicht" erreicht hat, während der Rest meist nur bis zu dem Stadium „beginnend" gekommen ist. Es steht das in einem gewissen Gegensatz zu dem früher mitgeteilten Ergebnis an den Bergleuten aus dem

Ruhrgebiet, wo wir auch bei den ältesten Bergleuten, sofern sie besonders gute Nasen hatten, noch häufiger vollständig unveränderte Lungen fanden. Es ist nicht wahrscheinlich, daß der Unterschied auf einer größeren Gefährlichkeit des Staubes im Mansfelder Revier zu beziehen ist. Die Ursache dürfte vielmehr in der durchschnittlich viel längeren Arbeitszeit liegen. Während bei den Ruhrbergleuten eine Arbeitszeit von 20 Jahren vor Stein schon als sehr lange gilt, fanden wir bei den Mansfelder Bergleuten Arbeitszeiten von 30, 40 Jahren und darüber. Diese Arbeitszeit ist offenbar lang genug, um auch bei guten Nasenfiltern in vielen Fällen das Stadium „leicht" sich entwickeln zu lassen. Eine praktische Bedeutung für die Betreffenden hat der röntgenologische Befund einer leichten Silicose in diesem hohen Lebensalter kaum, da subjektive Beschwerden im allgemeinen nicht bestehen und die Gefahr eines Fortschreitens bei so langsamer Entstehung und in so hohem Lebensalter nicht mehr groß ist.

Tabelle 9.

Staubbindungsvermögen der Nase %	Zahl der untersuchten Bergleute	Diagnose s	m	l	b	g
Arbeitszeit über 25 Jahre.						
0—20	26	13 *50%*	4 *15%*	8 *31%*	1 *4%*	— —
20—40	37	16 *43%*	4 *11%*	10 *27%*	6 *16%*	1 *3%*
40—60	32	5 *16%*	5 *16%*	9 *28%*	11 *34%*	2 *6%*
60	35	3 *9%*	2 *6%*	16 *48%*	13 *39%*	1 *3%*
Arbeitszeit 15—25 Jahre.						
0—20	20	—	—	12 *60%*	8 *40%*	—
20—40	22	1 *5%*	—	7 *32%*	13 *59%*	1 *5%*
40	27	—	—	6 *22%*	12 *44%*	9 *33%*

In der vorstehenden Tabelle 9 ist unter Weglassung der Bergleute mit weniger als 15 Arbeitsjahren das gesamte Material in zwei Teile geteilt, entsprechend einer Arbeitszeit von 15—25 Jahren und mehr als 25 Jahren. Zunächst ist angegeben, wieviel Bergleute auf die einzelnen Stufen des Staubbindungsvermögens der Nase entfallen. In den weiteren Stäben ist diese Zahl aufgeteilt auf die einzelnen Diagnosen und darunter in Kursivschrift angegeben, wieviel Prozent der Bergleute jeweils auf die einzelnen Diagnosen entfallen. Die Genauigkeit dieser Prozentzahlen leidet zwar darunter, daß bei dieser weitgehenden Aufteilung die absoluten Zahlen, aus denen sie berechnet sind, recht klein werden. Sie geben aber doch ein charakteristisches Bild der Verteilung. Da die Diagnose „mittelschwere" Staublunge offenbar relativ selten gestellt wird, liegen die Zahlen dieses Stabes im allgemeinen niedrig. Abgesehen hiervon finden wir bei der Stufe Staubbindungsvermögen 0—20%, 50% aller Untersuchten unter der Diagnose „schwer", während die Zahlen nach rechts hin kleiner werden. Bei der Stufe 20—40 rückt der Gipfel bereits etwas nach rechts, die rechtsstehenden Prozentzahlen wachsen langsam an. Bei der Stufe 40—60 liegt der Gipfel bereits zwischen „leicht" und „beginnend", während nur noch 16% schwere Staublungen haben. Bei der Stufe über 60 sind nur noch 9% „schwer", dagegen 48% „leicht" und 39% „beginnend". Auch die Altersstufe 15—25 Arbeitsjahre zeigt ein charakteristisches Verhalten. „Schwere" und „mittlere" Staublungen fehlen fast völlig. Bei dem Staubbindungsvermögen 0—20, also den schlechten Nasen, sehen wir schon 60% „leichte", 40%

„beginnende" Staublungen und 0% Gesunde. Bei der Stufe über 40% nur 22% „leichte", 44% „beginnende" und 33% Gesunde.

Auch aus dieser Darstellung geht wieder einwandfrei hervor, daß für die Entstehung der Staublunge neben dem Arbeitsalter in allererster Linie das Staubbindungsvermögen der Nase maßgebend ist. Hiermit sind die im Ruhrgebiet erhobenen Befunde grundsätzlich auch für den Mansfelder Bergbau bestätigt. Ein gewisser Unterschied zwischen den in beiden Revieren erhobenen Befunden ergibt sich einmal durch das bereits erwähnte größere Arbeitsalter der Mansfelder Bergleute, andererseits dadurch, daß das Auftreten der Staublunge bei den Mansfelder Bergleuten im Durchschnitt etwas später zu liegen scheint als im Ruhrgebiet. Diese an sich nicht neue Feststellung ist aus einem Vergleich der Abb. 15 mit der Abb. 17 unschwer zu erkennen. Bei diesem Vergleich muß allerdings berücksichtigt werden, daß bei den Ruhrbergleuten nur die Arbeitsjahre vor Stein gezählt wurden, während die Arbeitsjahre vor Kohle unberücksichtigt blieben. Würde man die Arbeitsjahre vor Kohle bei den Gesteinshauern des Ruhrgebietes mit hinzurechnen, so würde der Unterschied zwischen den beiden Revieren wesentlich kleiner werden.

Wie erwähnt, wurde von allen von uns untersuchten Mansfelder Bergleuten eine rhinologische Untersuchung vorgenommen (Dr. JANSEN). Diese hatte vor allem den Zweck, festzustellen, ob zwischen dem rhinologischen Befund und dem Staubbindungsvermögen eine Parallele besteht. Eine klare Abhängigkeit war nicht erkennbar. Insbesondere hatten weder die als „weit" bezeichneten Nasen immer ein schlechtes Staubbindungsvermögen, noch die als „eng" bezeichneten immer ein gutes. Wir vermuten auf Grund dieses Ergebnisses, das bereits früher erhobene Befunde bestätigt, daß maßgebend für das Staubbindungsvermögen Strömungsverhältnisse und Wirbelbildungen namentlich der hinteren Teile der Nase sind, die — jedenfalls vorläufig — rhinologisch nicht erkannt werden können.

In Abb. 17 ist wieder eine schräge Linie eingezeichnet, welche der Gleichung

$$\frac{N}{2} - A = 0$$

entspricht, wobei N die Staubbindungsfähigkeit der Nase, A das Arbeitsalter bedeutet. Aus der Abb. 17 geht hervor, daß die schräge Linie auch hier annähernd die Grenze zwischen gesund und krank darstellt. Jedoch fällt gegenüber den Ergebnissen aus dem Ruhrgebiet wieder auf, daß die Zahl der beginnenden Fälle, die über der Linie liegt, hier größer ist als dort. Das ist wiederum ein Ausdruck dafür, daß im allgemeinen die Gefährdung im Mansfelder Bergbau geringer ist als bei den Gesteinshauern des Ruhrgebietes, oder, was dasselbe ist, daß die Erkrankung im allgemeinen hier später auftritt als dort. Für sämtliche im Mansfelder Revier untersuchten Fälle haben wir den Gefährdungsindex berechnet. Die Werte sind in der Tabelle 8 eingetragen. In Tabelle 10 sind für die einzelnen Diagnosen die durchschnittlichen Indices berechnet.

Tabelle 10.

	Ruhrgebiet		Mansfeld	
	Index	Mittlerer Fehler	Index	Mittlerer Fehler
Gesund . . .	+9,01	±0,75	+ 6,2	±1,65
Beginnend .	+5,22	±1,30	— 0,9	±1,06
Leicht . . .	—1,69	±0,78	— 6,9	±0,90
Mittel . . .	—6,88	±0,99	—11,5	±2,25
Schwer . . .			—19,6	±1,53

Die durchschnittlichen Indexzahlen für die Mansfelder Bergleute sinken von + 6,2 für die Gesunden auf — 19,6 für die Schwerkranken. Die beginnenden haben einen Index von — 0,9, worin ein Zeichen dafür zu erblicken ist, daß die in Abb. 17 eingezeichnete schräge Linie dem durchschnittlichen Beginn des Auftretens silikotischer Veränderungen recht genau entspricht. Ein Vergleich mit den Indexzahlen, die im Ruhrgebiet gewonnen worden sind (Tabelle 6), zeigt, daß alle Indices im Mansfelder Revier niedriger liegen als im Ruhrgebiet. Die Differenz ist der mathematische Ausdruck für die geringere Gefährdung im Mansfelder Revier bei gleicher Arbeitsdauer.

Die Möglichkeit zur Kontrolle des von uns gewählten Index ergibt sich wieder aus der korrelativen Betrachtung. Berechnen wir für sämtliche untersuchten Bergleute die Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Index, so ergibt sich ein Wert von $r = -0{,}70$, während zwischen Arbeitsalter und Schwere der Erkrankung nur eine Korrelation von $r = +0{,}42$ besteht. Der Unterschied zwischen den beiden Korrelationskoeffizienten ist wiederum der Ausdruck dafür, wieweit die gleichzeitige Betrachtung von Arbeitsalter und Staubbindungsfähigkeit der Nase für die Voraussage des Auftretens von Silicose der ausschließlichen Berücksichtigung des Arbeitsalters überlegen ist.

d) Untersuchungen an Arbeitern in Fabriken feuerfester Steine.

Unter den verschiedenen Sorten feuerfester Steine gibt es einige, die sich durch besonders hohen Kieselsäuregehalt auszeichnen. Eine besonders siliciumreiche Art feuerfester Steine, die bei der Stahlgewinnung für die Auskleidung von Öfen für die Ablaufrinne des flüssigen Eisens und ähnliche Zwecke Verwendung findet, wird als „Silicastein" bezeichnet. Das Ausgangsmaterial für die Herstellung dieser Steine ist Quarzit, dessen Kieselsäuregehalt meist über 90% liegt. Der Quarzit wird in Kollergängen gemahlen, nachdem er vorher durch Brecher zerkleinert ist. Bei diesem Zermahlen ist eine beträchtliche Staubbildung unvermeidlich. Das entstandene Mehl wird angefeuchtet, mit einigen Zuschlägen versehen, zu Steinen geformt, getrocknet und schließlich gebrannt. Wenn auch eine Staubbildung hauptsächlich bei dem Mahlprozeß auftritt, so sind doch alle Arbeiter eines derartigen Betriebes mehr oder weniger gefährdet, da die räumliche Trennung zwischen den einzelnen Abteilungen nicht streng genug ist, um ein Eindringen des feinsten Staubes zu verhindern.

Aus einem derartigen Werk (1) untersuchten wir 16 Arbeiter, aus einem anderen Werk (2) die gesamte Belegschaft von 173 Mann. In diesem Werk 2 wurden neben Silicasteinen auch Schamottesteine hergestellt, wobei zwar ebenfalls sehr viel Staub entsteht, jedoch ist dieser Staub infolge seines geringeren Kieselsäuregehaltes kaum als gefährlich anzusehen. Diese Verhältnisse im Werk 2 brachten es mit sich, daß der Grad der Gefährdung der einzelnen Arbeiter sehr verschieden war. Als besonders gefährdet müssen die Arbeiter am Kollergang bezeichnet werden und wahrscheinlich auch die an den Öfen, da beim Herausnehmen der gebrannten Silicasteine feinster Staub entsteht. Unter den untersuchten Arbeitern sind aber bestimmt einige, die nur in ganz geringem Maße oder überhaupt nicht gefährdet sind. Wir dürfen daher nicht erwarten, unter diesen Arbeitern so relativ gleichartige Verhältnisse anzutreffen wie unter

den Bergleuten. Da die Arbeiter der Silicasteinfabriken durch eine regelmäßige Untersuchung noch nicht erfaßt waren, mußte die Nasenuntersuchung mit einer röntgenologischen Untersuchung parallel gehen.

Wir beschränken uns auf eine gekürzte Wiedergabe der Befunde in den Abb. 19 und 20. In Abb. 19 sind die Ergebnisse ebenso dargestellt wie in Abb. 15

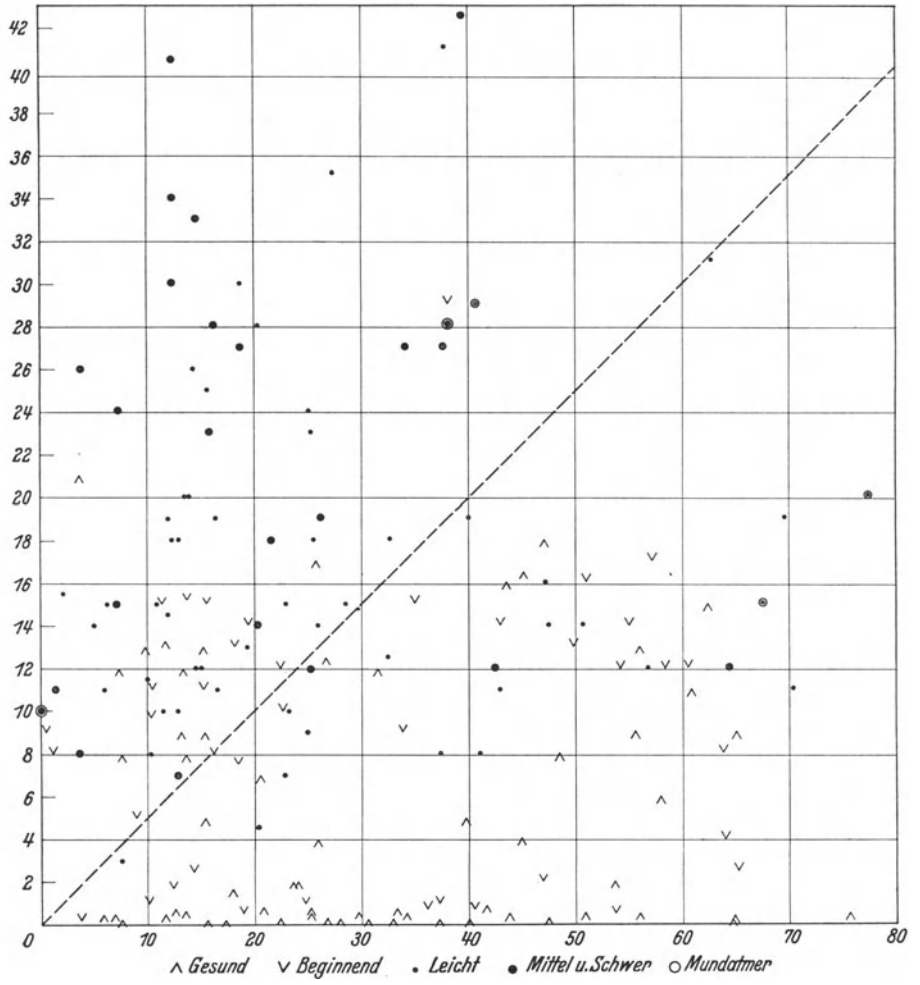


Abb. 19. Staubbindungsvermögen, Arbeitsalter und Silicoseerkrankung bei Arbeitern in Silicabetrieben.

und 17 die Ergebnisse bei Bergleuten. Wir sehen, daß sich unter den Arbeitern eine große Anzahl von Leuten befindet, die erst weniger als 2 Jahre in dem Staubbetriebe arbeiten. Die Untersuchung dieser Leute hatte praktisch die Bedeutung einer Eignungsuntersuchung für die Arbeit in dem Silicasteinbetrieb. Wir haben sie in die Abb. 19 aufgenommen, obwohl die Befunde bei diesen Leuten noch nichts darüber aussagen können, ob zwischen dem Staubbindungsvermögen und der Staublunge eine Beziehung besteht. Sie geben jedoch ein Bild darüber, wie sich das Staubbindungsvermögen bei gesunden jungen Männern

verhält und wieviel Prozent aller Menschen für die Arbeit in derartigen Betrieben ungeeignet sind. Als ungeeignet kann man dabei alle Personen ansehen, deren Nasen ein Staubbindungsvermögen unter 40% haben. In Abb. 19 ist wieder die schräge Linie eingetragen, welche der Gleichung

$$\frac{N}{2} - A = 0$$

entspricht. Wir sehen, daß diese Grenzlinie auch hier eine gewisse Bedeutung hat. Wenn auch einerseits unverkennbar ist, daß die Zahl der Gesunden, die

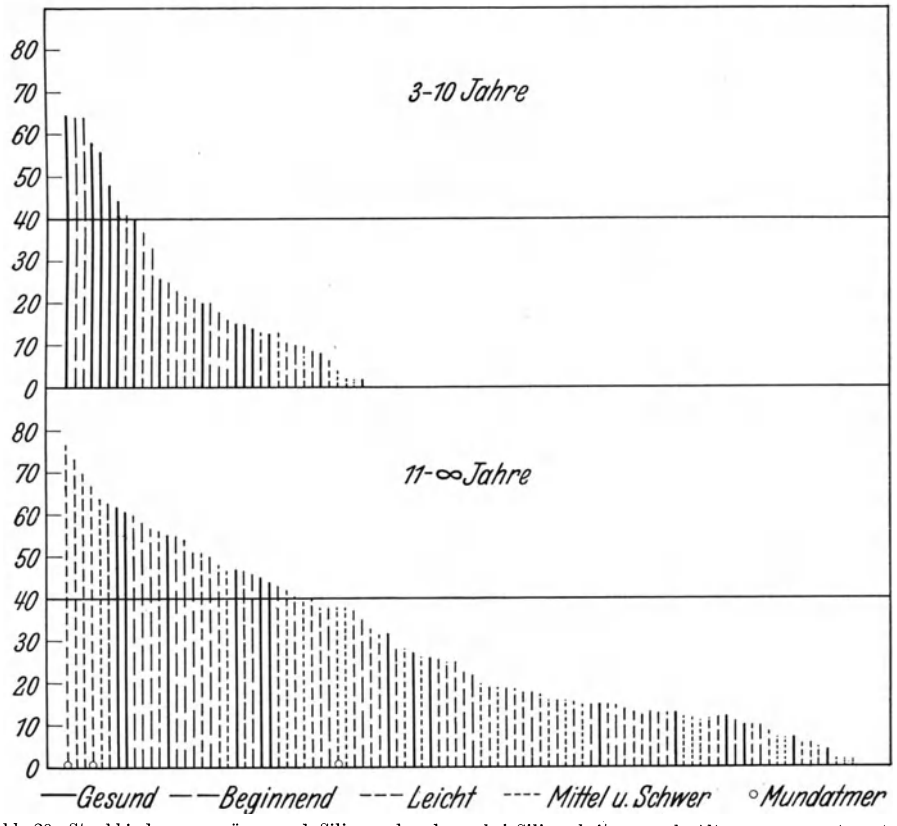


Abb. 20. Staubbindungsvermögen und Silicoseerkrankung bei Silicaarbeitern nach Altersgruppen getrennt.

über der Linie liegt, hier relativ größer ist als bei den früher besprochenen Arbeiterkategorien, so findet sich andererseits aber auch eine Anzahl von Kranken, die unter die Linie fallen.

In Abb. 20 sind nur diejenigen Arbeiter aufgenommen, die mehr als 2 Jahre in der Fabrik gearbeitet haben. Die Art der Darstellung entspricht der Abb. 16. Der obere Teil der Abbildung enthält die Arbeiter, die 3—10 Jahre in der Fabrik gearbeitet haben. Die Arbeiter mit guten Nasen sind gesund oder haben höchstens eine beginnende Staublunge. Unter den Arbeitern mit schlechten Nasen finden wir leichte und mittlere Staublungen neben gesunden und beginnenden Fällen. Alle Arbeiter, die 11 und mehr Jahre in Silicabetrieben tätig

waren, finden sich in der unteren Hälfte der Abbildung. Wir sehen auch hier bei den schlechten Nasen noch gelegentlich Gesunde. Es sind das wahrscheinlich Arbeiter, die an sehr wenig gefährdeten Punkten tätig waren. Bei den Arbeitern mit guten Nasen fällt es auf, daß unter ihnen verhältnismäßig wenig Gesunde, aber sehr viel „beginnende" Fälle sind.

Bei der Beurteilung dieser Befunde ist nicht zu vergessen, daß die Diagnose „beginnende Staublunge" auf Grund des Röntgenbildes mit einer sehr großen Unsicherheit behaftet ist. Es handelt sich sehr oft um Bilder, die man gelegentlich auch bei Menschen sieht, die niemals mit Kieselsäurestaub in Verbindung gekommen sind. Immerhin ist es gut denkbar, daß dieser Zustand der Lunge, den wir als beginnende Staublunge bezeichnen, besonders dann entsteht, wenn über lange Zeit nur kleine Staubmengen in die Lungen gelangen. In Silicabetrieben genügt demnach auch eine gute Nase nicht, um die Lunge vor Erscheinungen leichtester Art zu bewahren. Es sei bemerkt, daß nach den klinischen Erfahrungen derartige, nach langer Arbeitszeit auftretende leichteste Erscheinungen meist nicht oder nur sehr langsam fortschreiten, so daß praktisch kaum die Gefahr besteht, daß es noch zu schwereren Bildern kommt. Die Arbeiter, die trotz guter Nasen leichtere oder mittlere Silicose haben, sind hauptsächlich solche, die am Kollergang gearbeitet haben oder aber Arbeiter, deren Aufgabe darin besteht, die fertiggebrannten Steine aus dem Ofen herauszunehmen. An diesen Stellen ist offenbar die Gefährdung so groß, daß es unter Umständen trotz guter Nase zu ausgesprochenen silikotischen Veränderungen kommen kann.

e) Untersuchungen an Schleifern.

Mit Unterstützung der Berufsgenossenschaft für Maschinenbau- und Kleineisenindustrie führten wir im Jahre 1934 in Remscheid Untersuchungen an Naß- und Trockenschleifern durch. Die Arbeitsbedingungen der Schleifer sind von denen der bisher besprochenen Arbeiterkategorien so grundsätzlich verschieden, daß einige Bemerkungen vorausgeschickt werden müssen. Bei dem jetzt allgemein gebräuchlichen Verfahren des Naßschleifens entsteht während des normalen Schleifbetriebes so gut wie keine sichtbare Staubwolke. Das zu schleifende Material wird mit Hilfe einer einfachen Hebelvorrichtung an den rotierenden Schleifstein, dessen Durchmesser zunächst 2 m oder mehr beträgt, angepreßt. Der Arbeiter nimmt dabei eine Stellung ein, die ihn zwingt, die Luft dicht über der Schleifstelle einzuatmen.

Eigenartigerweise findet man gerade bei Naßschleifern besonders schwere Fälle von Staublungen und sieht diese nach besonders kurzer Arbeitszeit auftreten (LOCHTKEMPER). Dieser Befund hat zu der Annahme geführt, daß gerade beim Naßschleifen sehr feine Staubpartikelchen, die von einer Wasserhülle umgeben sind, abgeschleudert werden, und daß der feuchte Staub als ganz besonders gefährlich angesehen werden muß. Eine wesentliche Rolle für die Entstehung der Staublunge dürfte auch das sog. „Anritzen" der Steine spielen. Der neue Schleifstein muß, ehe er zum Schleifen verwendet werden kann, zunächst selbst rund und glatt geschliffen werden. Bei diesem Prozeß, der wiederholt werden muß, sobald die Oberfläche des Steines gelitten hat, entstehen große Staubmengen. Um die Gefährdung der Gefolgschaft durch diese Vorbereitungsarbeiten an den Steinen möglichst herabzusetzen, werden diese

Arbeiten jetzt stets am Ende der eigentlichen Arbeitszeit durchgeführt. Durch das Eingreifen der Berufsgenossenschaft haben sich die hygienischen Verhältnisse in den Schleifereien, die meist Kleinbetriebe sind, im Laufe der letzten Jahre wesentlich gebessert. Da aber diese Maßnahmen in den einzelnen Betrieben annähernd gleichmäßig zur Durchführung kamen, so konnten wir für die Schleifer eine verhältnismäßig weitgehende Konstanz der Arbeitsbedingungen annehmen und durften daher erwarten, hier gleichmäßigere Verhältnisse zu finden als z. B. bei den Arbeitern in Silicasteinfabriken.

Unsere Versuchsreihe an Schleifern umfaßt 3 Gruppen von Personen. Die Gruppe 1 enthält 20 alte Schleifer, bei denen auf Grund eines berufsgenossenschaftlichen Rentenverfahrens das Vorhandensein einer schweren Staublunge anerkannt war. In Tabelle 11 sind die Messungen an 18 Schleifern wiedergegeben. Bei 2 Schleifern war es nicht möglich, brauchbare Messungen auszuführen, da sie infolge ihrer fortgeschrittenen Silicose derart an Atemnot litten, daß sie den Atem nicht, wie es für die Messung erforderlich ist, einige Sekunden anhalten konnten. In der Tabelle ist jeweils auch angegeben, wie hoch die Erwerbsbeschränkung infolge der Staublunge eingeschätzt worden ist. Die übrigen Stäbe entsprechen denen der früheren Tabellen.

Tabelle 11.

Nr.	Alter Jahre	Arbeitsalter	Staubbindung %	Erkrankung	Index	Bemerkungen	Nr.	Alter Jahre	Arbeitsalter	Staubbindung %	Erkrankung	Index	Bemerkungen
1	55	27	15,8	schwer 100%	—19		11	60	42	5,5	schwer 50%	—39	
2	53	26	9,8	schwer 30%	—21		13	60	39	0,0	schwer 50%	—39	
3	65	47	59,4	schwer 40%	—17	Mundatmer	14	57	36	28,0	schwer 30%	—22	
4	62	31	22,0	schwer 50%	—20		15	44	19	17,9	schwer 60%	—10	+ Tbc.
5	64	42	11,7	schwer 60%	—36		16	63	40	10,8	schwer 40%	—35	
6	65	48	59,0	schwer 40%	—18		17	49	29	19,0	schwer 70%	—19	+ Tbc.
7	63	45	11,9	schwer 60%	—39		18	46	25	23,3	schwer 60%	—13	
9	62	44	4,6	schwer 60%	—42		19	68	55	23,6	schwer 50%	—43	
10	52	28	17,6	schwer 40%	—19		20	51	21	13,7	schwer 80%	—14	

Wir sehen, daß die Mehrzahl dieser an schwerer Staublunge erkrankten Schleifer ausgesprochen schlechte Nasen haben. Eine Ausnahme bildet neben dem Mundatmer Nr. 3 nur Nr. 6. Dieser jedoch blickt auf eine 48jährige Tätigkeit als Schleifer zurück.

Ganz allgemein finden wir, daß die Schleifer sehr viel länger arbeiten als die Bergleute. Allein hierdurch wird natürlich die Wahrscheinlichkeit, daß eine schwere Silicose entsteht, wesentlich größer, und der Einfluß der Arbeitsdauer muß bei einer Übersicht über die Erkrankungen stärker in die Erscheinung treten als bei den Bergleuten.

Die Fälle der Gruppe 2 sind in Tabelle 12 aufgeführt. Diese Gruppe enthält Fälle, die seitens der Berufsgenossenschaft nicht als schwer anerkannt waren. Es handelt sich demzufolge meist um leichte oder mittlere Silicose.

Tabelle 12.

Nr.	Alter Jahre	Arbeitsalter	Staubbindung %	Erkrankung	Index	Bemerkungen	Nr.	Alter Jahre	Arbeitsalter	Staubbindung %	Erkrankung	Index	Bemerkungen
1	61	37	9,7	leicht	—32		6	39	14	3,5	leicht	—12	+ Tbc.
2	45	19	5,7	mittel	—16		7	60	26	56,0	beginnend	+ 2	
3	52	32	47,1	leicht	— 8		8	50	36	6,9	mittel	—33	
4	42	20	18,9	mittel	—11		9	34	16	7,0	„	—12	
5	43	24	32,6	„	— 8		10	35	19	0,4	„	—19	

Neben ausgesprochen schlechten Nasen finden wir hier auch mittlere, allerdings bei sehr langen Arbeitszeiten. Auffallend ist, daß der einzige Mann (Nr. 7), der trotz 26jähriger Arbeitszeit nur in die Gruppe „beginnend" gehört, eine Staubbindung von 56% aufweist.

Um den Nachweis zu führen, daß die Erkrankungswahrscheinlichkeit neben dem Arbeitsalter durch das Staubbindungsvermögen der Nase gegeben ist, war es notwendig, neben erkrankten Arbeitern auch solche zu untersuchen, die trotz langjähriger Arbeitszeit gesund geblieben sind. Da die Schleifer nicht, wie die Gesteinshauer, regelmäßig röntgenologisch untersucht werden, so war es uns unmöglich, von vornherein alte gesunde Leute auszuwählen. Wir mußten daher den Weg gehen, als dritte Gruppe angeblich gesunde, d. h. solche, die sich in keiner Weise krank fühlten und voll arbeitsfähig waren, röntgenologisch zu untersuchen, in der Hoffnung, unter ihnen möglichst viele, auch röntgenologisch gesunde zu finden. Die röntgenologischen Untersuchungen und die Stellung der Diagnosen wurden freundlicherweise von Herrn Dr. BERGERHOFF, Remscheid übernommen.

Tabelle 13.

Nr.	Alter Jahre	Arbeitsalter	Staubbindung %	Erkrankung	Index	Bemerkungen	Nr.	Alter Jahre	Arbeitsalter	Staubbindung %	Erkrankung	Index	Bemerkungen
1	36	19	28,0	schwer	— 5		13	27	6	4,2	leicht	— 4	
2	55	10	7,2	mittel	— 6		14	30	7	4,6	„	— 5	
3	31	10	38,4	leicht	+ 9		15	30	14	64,7?	mittel	(?)	
4	36	20	33,7	mittel	— 3								
5	57	36	28,7	leicht	—22		16	34	12	11,3	leicht	— 6	
							17	43	22	10,7	„	—17	
6	49	29	73,9	beginnend	+ 8		18	36	16	5,0	„	—13	
7	44	26	59,6	mittel	+ 4		19	24	5	8,3	„	— 1	
8	40	25	58,4?	schwer	(?)		20	58	11	26,0	„	+ 2	
9	33	19	12,4	leicht	— 3								
10	26	11	21,1	beginnend	± 0		21	50	30	12,6	leicht	—24	
							22	30	4	17,1	„	+ 5	
11	37	11	52,0	beginnend	+15		23	31	16	9,9	beginnend	—11	
12	24	10	22,6	keine	+ 1		24	32	17	24,0	keine	— 5	

Die 24 Schleifer der Gruppe 3 sind in Tabelle 13 aufgeführt. Der Stab „Erkrankung" zeigt, daß sich unter diesen 24 angeblich gesunden Leuten nur zwei befanden, bei denen mit Sicherheit das Bestehen auch der leichtesten

silikotischen Veränderung ausgeschlossen werden konnte. Nur weitere 4 konnten als beginnende Silicosen angesehen werden, während alle übrigen 18 leichte, mittlere oder sogar schwere Staublungen aufwiesen. Wenn auch die Zahl dieser

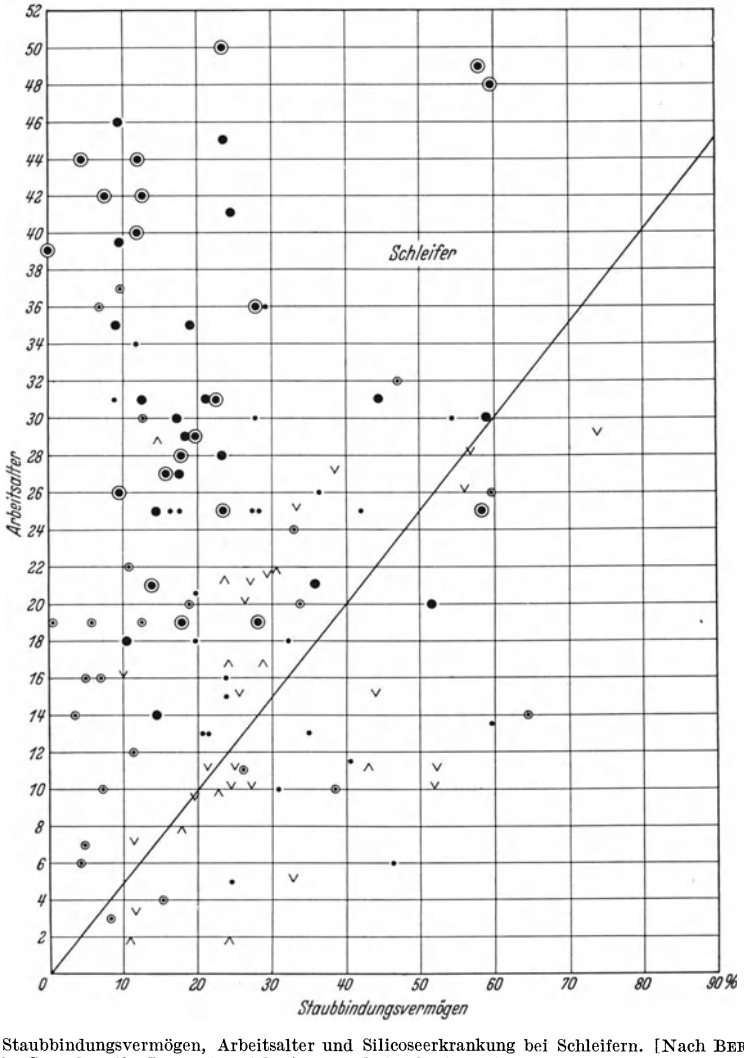


Abb. 21. Staubbindungsvermögen, Arbeitsalter und Silicoseerkrankung bei Schleifern. [Nach BERGERHOFF. Arch. Gewerbepath. **7**, 156 (1936).] ∧ gesund; ∨ beginnend; . leicht; ● mittel und schwer.

untersuchten Leute zu gering ist, um hieraus statistische Schlüsse auf die Häufigkeit der Silicose bei Schleifern zu ziehen, so zeigen diese Zahlen doch, daß die Schleiferlunge eine ganz außerordentlich große Verbreitung hat. Ein Überblick über die Werte des Staubbindungsvermögens zeigt allerdings, daß wir — wahrscheinlich zufällig — nur sehr wenige Leute mit guter Staubbindung erfaßt hatten. Als Stütze unserer Ansicht können wesentlich Nr. 6 und 11 dienen. Die übrigen gesunden und beginnenden Fälle haben mittlere oder schlechte Nasen, aber eine verhältnismäßig kurze Arbeitszeit. Die weiteren

Fälle haben schlechte Nasen und sind entsprechend erkrankt. Eine Ausnahme bildet Nr. 7, der trotz guter Nase erkrankt ist.

Die Fälle Nr. 8 und Nr. 15 können auf falsche Messungen zurückzuführen sein, da sich bei ihnen neben den in der Tabelle gegebenen Werten auch niedrigere fanden. Eine Nachprüfung war aus äußeren Gründen leider nicht möglich.

Unabhängig von uns hat BERGERHOFF mit unserer Methode weitere Untersuchungen an Schleifern vorgenommen. Er hat seine Ergebnisse zusammen mit den unserigen in dem in Abb. 21 wiedergegebenen Diagramm niedergelegt. In dem Diagramm sind die von uns stammenden Fälle durch Umranden hervorgehoben. Das Diagramm ist ebenfalls so zu lesen wie die früheren Abbildungen.

BERGERHOFF untersuchte im ganzen 60 Schleifer und kommt auf Grund seiner Untersuchung zu der Feststellung, daß die Ergebnisse so auffallend mit den unserigen übereinstimmen, daß an Zufälligkeit nicht geglaubt werden kann.

Die Abb. 21 zeigt, daß auch für die Schleifer die Grenze zwischen gesund und krank ungefähr durch dieselbe Linie, welche der Formel $\frac{N}{2} - A = 0$ entspricht, gekennzeichnet werden kann. War bei der Beurteilung allein auf Grund der von uns untersuchten Fälle infolge des Mangels an gesunden Arbeitern und infolge des verhältnismäßig kleinen Materials die Beziehung noch nicht so klar, so ist sie durch die Hinzufügung der Fälle von BERGERHOFF sehr viel deutlicher geworden.

Da uns von den von uns untersuchten Schleifern Röntgenaufnahmen zur Verfügung standen, konnten wir gemeinsam mit Herrn Dr. BERGERHOFF den Versuch machen, die einzelnen Fälle nach der Schwere der Erkrankung zu ordnen.

Auf Grund dieser Einteilung konnte eine Korrelationsrechnung durchgeführt werden. Die Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Arbeitsalter betrug:

$$r = 0{,}564 \pm 0{,}0656,$$

war also stark positiv. Eine positive Korrelation war durchaus zu erwarten, jedoch ist sie durch die Tatsache, daß unter den untersuchten Schleifern sehr viele schwere Fälle von besonders hohem Arbeitsalter waren, sicher besonders stark zum Ausdruck gekommen.

Wir haben auch von den Schleifern nach der Formel $\frac{N}{2} - A$ den Gefährdungsindex berechnet (s. Tabellen 10, 11, 12). Für die schweren Fälle ergibt der Index einen Mittelwert von —24,8, für die mittleren von —11,5, für die leichten von —7,8, die beginnenden von +2,8. Die beiden Gesunden ergeben —2. Die durchschnittlichen Indices entsprechen also — abgesehen von den beiden gesunden, die zu niedrig liegen — durchaus unseren Erwartungen. Anders ausgedrückt bedeutet das, daß die von uns gefundene auffallend hohe Zahl von Erkrankungen nicht auf eine im Vergleich zu den Bergleuten höhere Gefährdung bezogen zu werden braucht, sondern sich durch die Auswahl von Leuten mit hoher Arbeitszeit und schlechtem Staubbindungsvermögen erklärt. Die Durchschnittswerte der Indices liegen sogar alle tiefer als die entsprechenden Werte bei den Gesteinshauern, so daß der Grad der Gefährdung eher etwas geringer zu sein scheint. Die Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Index der Gefährdung betrug für 52 Schleifer:

$$r = -0{,}745 \pm 0{,}0428,$$

war also wesentlich höher als die Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Arbeitsalter.

Zu den Korrelationszahlen ist zu bemerken, daß sie sich auf ein Material beziehen, welches weniger als das bei den Ruhrbergleuten der Fall war, nach besonderen Gesichtspunkten ausgewählt war. Wir dürfen also annehmen, daß die wiedergegebenen Korrelationen den durchschnittlichen Verhältnissen bei den Schleifern annähernd entsprechen. Es ist beachtenswert, daß sie den bei Mansfelder Bergleuten gefundenen recht nahekommen.

f) Untersuchungen an Sandstrahlbläsern.

Untersuchungen an Sandstrahlbläsern sind von BERGERHOFF in Remscheid durchgeführt worden. Dieser Autor erwähnt, daß beim Arbeiten am Sandstrahlgebläse grundsätzlich andere Bedingungen als bei den meisten anderen staubgefährdeten Berufen gegeben sind. Die Staubentwicklung ist hier sehr ungleichmäßig, unter Umständen aber in der Zeiteinheit sehr viel größer. BERGERHOFF untersuchte 53 Sandstrahlarbeiter und fand bei diesen normale Werte für das Staubbindungsvermögen. Eine Übereinstimmung von Staubbindung und Grad der Lungenveränderung unter Berücksichtigung des Arbeitsalters konnte er an diesem Material entgegen seinen Erfahrungen an Schleifern nicht feststellen. BERGERHOFF bemerkt selbst, daß sein Material zum Nachweis einer solchen Abhängigkeit wenig geeignet war, da die Mehrzahl der Untersuchten erst über ein sehr geringes Arbeitsalter verfügte und nur wenige schwerere Erkrankungserscheinungen trotz der zweifellos vorhandenen großen Gefährdung beobachtet wurden. BERGERHOFF kommt daher trotz seines an sich wenig aufschlußreichen Befundes an Sandstrahlarbeitern zu dem Ergebnis, der Güte des Nasenfilters auch bei dieser Arbeiterkategorie eine große prognostische Bedeutung beizumessen und fordert die Fernhaltung von Leuten mit schlechten Staubbindungsvermögen von der Arbeit am Sandstrahlgebläse.

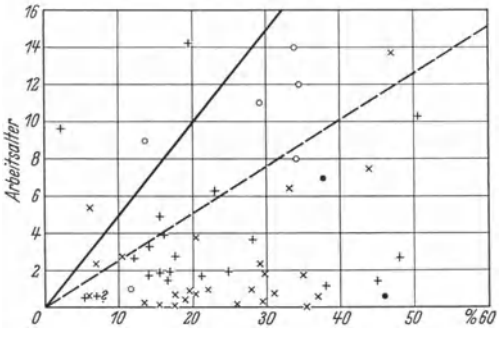


Abb. 22. Staubbindungsvermögen, Arbeitsalter und Silicoseerkrankung bei Sandstrahlbläsern. (Nach BERGERHOFF.)

Die Ergebnisse von BERGERHOFF an Sandstrahlbläsern sind von ihm in Diagrammform dargestellt. Wir geben dieses Diagramm als Abb. 22 wieder. Die obere schräge Linie entspricht der von uns bei anderen Arbeitern gefundenen Grenze zwischen den Gesunden und Kranken entsprechend der Formel $\frac{N}{2} - A = 0$. Bei der anerkannt großen Gefährdung der Sandstrahlbläser scheint es uns zweifelhaft, ob man berechtigt ist, diese Grenzlinie auch für diese Arbeiter als gültig anzusehen. Wir haben daher das Diagramm durch eine gestrichelte Linie ergänzt, welche der Gleichung

$$\frac{N}{4} - A = 0$$

entspricht. Diese Darstellung wird den tatsächlichen Verhältnissen offenbar besser gerecht. Wir sehen dann, daß alle leichten Silicosen auf oder über dieser Linie liegen. Von den beginnenden liegen viele dicht um die Grenzlinie herum; nur die zwei mittelschweren Silicosen müßten weiter als Ausnahmefälle angesehen werden, wobei allerdings zu bemerken ist, daß eine mittelschwere Silicose nach $^1/_2$jähriger Tätigkeit überhaupt die Vermutung nahelegt, daß hier irgendwelche Sonderverhältnisse vorliegen. Berechnen wir nach der Darstellung von BERGERHOFF die durchschnittlichen Indices auf Grund der Formel $\frac{N}{4} - A = 0$, so ergibt sich für die Gesunden $+2{,}6$, für die beginnenden $+1{,}3$, für die leichten Silicosen $-2{,}8$, für die mittleren allerdings $+6$. Abgesehen von der letzten Gruppe, die nur aus zwei Fällen besteht, steht also auch das Ergebnis an Sandstrahlbläsern nicht im Widerspruch zu unseren Ansichten.

2. Die Bedeutung des Staubbindungsvermögens der Nase für die Erkrankungen in Thomasschlackenmühlen.

Silicose und verwandte Staubkrankheiten wie Asbestose entwickeln sich im Laufe relativ langer Zeiträume. Ihre Entstehung hängt eng zusammen mit der Arbeitsdauer und der Menge des vorhandenen Staubes. Der hieraus zu ziehende Schluß, daß für die Schwere der Erkrankung letzten Endes die Menge des in die Lunge gelangten Staubes maßgebend ist, ließ eine Bedeutung des Staubbindungsvermögens der Nase von vornherein wahrscheinlich erscheinen. Den Erkrankungen vom Silicosetyp stehen die gewerblichen Erkrankungen gegenüber, bei denen es infolge von Einatmung bestimmter Staubarten zu entzündlichen Erscheinungen der Luftwege und zu Pneumonien kommt. Derartige Krankheiten haben eine sehr viel ungleichmäßigere Entwicklung, als die Krankheiten vom Silicosetyp. Die Erkrankung tritt oft schon nach ganz kurzer Arbeitszeit auf, ohne daß es wegen der Ähnlichkeit der Erkrankung mit gewöhnlichen Infektionen möglich ist, im Einzelfall zu entscheiden, ob wirklich die Einatmung dieses Staubes oder eine zufällige Infektion zur Erkrankung geführt hat. Typische Fälle dieser Art von Erkrankungen kommen in Thomasschlackenmühlen vor, wo die bei der Herstellung des Thomasstahles entstehende Schlacke zu dem als Thomasmehl bekannten Düngemittel vermahlen wird.

Beim Schaufeln der Schlacke, dem Zertrümmern der größeren Schlackenstücke und beim Abfüllen des Mehles entsteht stets Staub, der zwar in den moderneren Betrieben durch Exhaustoranlagen und dgl. auf ein Mindestmaß herabgesetzt wird, sich aber, wenigstens vorläufig, nicht ganz beseitigen läßt. Nach unseren Messungen hat der über Stunden schwebend bleibende Staub eine Korngröße von 1—3 μ, ist also etwa von der gleichen Korngröße wie Quarzstaub von großer Schwebefähigkeit und besitzt diejenige Korngröße, welche den Staub befähigt, bis in die Lungenalveolen vorzudringen.

Die Erkrankungen der Thomasschlackenarbeiter bestehen in Bronchitiden und Pneumonien, die nicht selten tödlich enden. Der Verlauf der Erkrankung ist hartnäckig, unterscheidet sich aber im übrigen nicht von dem Verlauf anderer Bronchitiden und Bronchopneumonien. Der bakteriologische Befund ist uncharakteristisch (meist Pneumokokken Typ IV, I oder II). Man nimmt heute meist an, daß nicht der Thomasschlackenstaub an sich zur Erkrankung führt, sondern daß durch das Einatmen des Staubes eine erhöhte Disposition

für Erkältungskrankheiten geschaffen wird. Tritt eine Erkältung oder Infektion auf, was gerade bei der Arbeit in den Thomasschlackenmühlen sehr leicht vorkommen kann (Arbeit im Freien oder in großen, zugigen Hallen), so kommt es zu Erkrankungen der Luftwege, deren Widerstandskraft durch den Staub geschwächt ist.

Es ist bekannt, daß die große Mehrzahl der Erkrankungen an schweren Bronchitiden und Pneumonien, die manchmal geradezu einen epidemieartigen Charakter annehmen können, in den ersten Wochen und Monaten der Arbeit in Thomasschlackenmühlen auftritt (SILBERKUHL). Nach Angaben der Berufsgenossenschaft entfallen von 223 Erkrankungen 156 auf Arbeiter im ersten Arbeitsjahr. Im Gegensatz zu diesen Leuten stehen die alten Arbeiter, die oft 10, 20 und mehr Jahre lang in Thomasschlackenmühlen arbeiten, ohne jemals an Erkrankungen der Atemwege gelitten zu haben.

Da alle Erkrankungen der tieferen Luftwege in Thomasschlackenmühlen der Berufsgenossenschaft gemeldet werden müssen, so ist es möglich, alle Erkrankungsfälle zu erfassen und einigen hierzu bestimmten Ärzten zuzuführen, die nach dem Überstehen der Erkrankung darüber zu entscheiden haben, ob der Betreffende für geeignet gehalten wird, die Arbeit in einer Thomasschlackenmühle wieder aufzunehmen oder nicht. Die große Mehrzahl aller Arbeiter, die eine Thomasschlacken-Bronchitis oder -Pneumonie durchgemacht haben, scheiden auf diese Weise aus den Mühlen wieder aus. Was zurückbleibt ist ein Stamm von Arbeitern, der sich durch eine besondere Resistenz gegenüber den Einwirkungen des Thomasmehles auszeichnet.

Durch die geschilderten Verhältnisse war der Gang unserer Untersuchung vorgezeichnet. Wenn das Staubbindungsvermögen der Nase für die Erkrankungen der Thomasschlackenarbeiter eine Bedeutung hat, so müssen die nach wenigen Tagen oder Monaten erkrankten Leute vorzugsweise solche sein, die ein schlechtes Nasenfilter haben, während andererseits die scheinbar resistenten Arbeiter mit 10—20jähriger Arbeitszeit solche sein müssen, die über eine gute Filterwirkung der Nase verfügen. Es war also wesentlich, diese beiden Gruppen zu erfassen.

Unsere Untersuchungen wurden an 125 Arbeitern verschiedener Thomasschlackenmühlen des Rheinisch-Westfälischen Industriegebietes durchgeführt. Die Gruppe alter staubresistenter Arbeiter erhielten wir dadurch, daß wir uns von den einzelnen Mühlen die ältesten, niemals krank gewesenen Arbeiter benennen ließen und zur Untersuchung ins Institut bestellten. Bei der Gruppe der frühzeitig Erkrankten mußte leider auf die Untersuchung der charakteristischsten Fälle, nämlich der tödlich endenden Pneumonien, verzichtet werden. Wir ermittelten an Hand der berufsgenossenschaftlichen Akten solche Arbeiter, die nach kurzer Tätigkeit in Thomasschlackenmühlen erkrankt, später wieder genesen und anderen Betrieben zugeführt waren. Die Untersuchung dieser Leute fand größtenteils in den Thomasschlackenmühlen der betreffenden Werke selbst statt. Ferner untersuchten wir eine geringere Anzahl von Arbeitern, die zwischen diesen beiden Gruppen standen.

In der folgenden Tabelle 14 sind die 125 untersuchten Arbeiter in der Reihenfolge aufgeführt, in welcher die Untersuchung vorgenommen wurde. Die Tabelle enthält Alter, Arbeitszeit, Staubbindungsfähigkeit der Nase, sowie die Angabe, ob der Betreffende erkrankt ist oder nicht. Dabei bedeutet ein Pluszeichen Erkrankung, ein Minuszeichen ihr Fehlen.

Tabelle 14.

Nr.	Alter Jahre	Arbeitszeit			Staubbindung %	Erkrankung	Nr.	Alter Jahre	Arbeitszeit			Staubbindung %	Erkrankung
		Jahre	Mon.	Tage					Jahre	Mon.	Tage		
1	27	2	—	—	34,0	+	51	48	19	—	—	57,4	—
2	23	4	—	—	48,9	+	52	53	22	—	—	54,7	—
3	23	—	8	—	12,9	+	53	65	33	—	—	13,7	+
4	25	5	—	—	44,1	+	54	59	28	—	—	21,8	+
5	40	14	—	—	14,7	+	55	56	29	—	—	10,2	+
6	65	33	—	—	48,2	—	56	37	6	—	—	17,5	+
7	55	14	—	—	54,9	—	57	21	—	2	—	41,2	+
8	57	11	—	—	24,9	—	58	24	1	—	—	15,3	+
9	32	14	—	—	42,3	—	59	35	—	4	—	17,1	+
10	51	21	—	—	45,8	—	60	30	1	2	—	26,8	+
11	27	10	—	—	20,3	—	61	22	2	—	—	59,1	+
12	52	8	—	—	30,1	—	62	24	—	—	9	29,2	+
13	46	12	—	—	16,3	+	63	28	4	—	—	28,3	+
14	32	12	—	—	23,6	—	64	28	1	—	—	15,3	+
15	32	15	—	—	37,2	—	65	27	—	3	—	60,5	+
16	28	13	—	—	32,5	+	66	18	—	—	21	28,8	+
17	33	6	6	—	52,3	—	67	25	4	—	—	59,2	+
18	30	16	—	—	50,3	—	68	35	—	—	3	20,6	+
19	36	11	—	—	74,0	—	69	36	3	9	—	5,8	+
20	37	15	—	—	54,6	—	70	29	1	—	—	22,3	+
21	56	32	—	—	48,5	—	71	58	1	—	—	71,9	—
22	52	31	—	—	46,8	—	72	22	—	1	—	64,8	+
23	34	16	—	—	59,4	—	73	33	11	—	—	54,8	+
24	51	27	—	—	36,4	—	74	33	1	—	—	12,0	+
25	52	21	6	—	21,1	—	75	38	—	4	—	19,3	+
26	44	10	—	—	62,9	—	76	33	—	8	—	13,0	+
27	44	23	—	—	47,8	—	77	49	21	—	—	71,3	+
28	35	12	—	—	24,1	—	78	29	6	—	—	57,4	+
29	36	11	—	—	27,0	—	79	43	—	11	—	38,8	+
30	29	11	—	—	81,6	—	80	42	1	3	—	13,4	+
31	37	13	—	—	45,5	—	81	24	3	3	—	6,6	+
32	49	18	—	—	27,5	—	82	28	8	6	—	15,5	+
33	49	22	—	—	58,6	—	83	27	—	—	8	13,8	+
34	60	29	—	—	17,1	—	84	38	—	—	8	8,9	+
35	33	12	—	—	47,4	—	85	31	—	—	12	45,3	+
36	42	17	—	—	19,4	—	86	39	—	6	—	57,8	+
37	42	29	—	—	39,3	—	87	33	1	5	—	49,0	+
38	46	13	—	—	54,1	—	88	37	—	3	—	5,1	+
39	47	16	—	—	62,7	—	89	40	5	—	—	35,0	+
40	57	19	—	—	70,5	—	90	35	—	2	—	27,6	+
41	63	25	—	—	12,2	—	91	26	2	3	—	51,5	+
42	38	14	—	—	54,8	—	92	30	—	6	—	4,0	+
43	30	12	—	—	49,0	—	93	34	—	1	5	18,9	+
44	64	17	—	—	48,1	—	94	31	3	—	—	57,0	—
45	57	14	—	—	41,0	—	95	52	—	3	—	47,0	+
46	52	21	—	—	40,4	—	96	26	4	—	—	37,8	+
47	31	13	—	—	41,6	—	97	29	7	—	—	37,2	—
48	62	34	—	—	36,9	—	98	31	—	4	—	42,5	+
49	56	27	—	—	56,9	—	99	27	4	—	—	62,7	+
50	44	11	—	—	50,3	—	100	26	—	5	—	35,2	+

Tabelle 14 (Fortsetzung).

Nr.	Alter Jahre	Arbeitszeit			Staubbindung %	Erkrankung	Nr.	Alter Jahre	Arbeitszeit			Staubbindung %	Erkrankung
		Jahre	Mon.	Tage					Jahre	Mon.	Tage		
101	30	2	—	—	70,4	—	114	31	—	1	5	32,1	+
102	26	—	3	—	40,9	+	115	32	5	—	—	20,7	+
103	37	—	3	—	4,5	+							
104	33	—	—	5	19,2	+	116	40	—	6	—	43,5	+
105	23	3	—	—	45,1	—	117	29	—	11	—	21,4	+
							118	30	—	3	—	7,5	+
106	31	1	3	—	26,6	+	119	37	—	11	—	9,0	+
107	44	18	—	—	54,6	+	120	29	—	7	—	21,6	+
108	35	6	—	—	65,2	+							
109	24	—	4	—	21,8	+	121	34	4	—	—	29,9	+
110	47	—	2	—	18,9	+	122	29	—	3	—	19,2	+
							123	36	—	3	—	27,3	+
111	35	—	9	—	31,4	+	124	28	2	—	—	25,7	+
112	35	5	—	—	54,4	—	125	63	25	—	—	41,0	—
113	51	—	—	21	48,1	+							

Es liegt auf der Hand, daß eine derartige schematische Einteilung, wie wir sie zum Zwecke statistischer Verarbeitung vornehmen mußten, dem Einzelfalle nicht immer gerecht werden kann. Die Tatsache, daß sich die Thomasmehlerkrankung nicht typisch von anderen Erkältungskrankheiten unterscheidet, macht es unmöglich, zufällig aufgetretene Bronchitiden von solchen zu unterscheiden, die mit der Einatmung von Thomasmehl in ursächlichem Zusammenhang stehen. Wir müssen also damit rechnen, daß sich unter den in der Tabelle

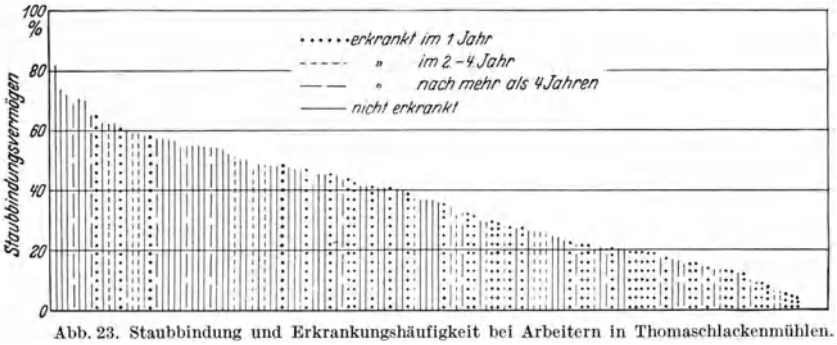


Abb. 23. Staubbindung und Erkrankungshäufigkeit bei Arbeitern in Thomaschlackenmühlen.

als erkrankt bezeichneten (mit einem Pluszeichen versehenen) Leuten auch solche befinden, deren Erkrankung ursächlich nicht mit ihrer Arbeit in einer Thomasschlackenmühle zusammenhängt. Zwei in der Tabelle enthaltene Arbeiter werden von uns als „Gesund" geführt, trotzdem sie nach einer Tätigkeit von wenigen Monaten an einer Bronchitis erkrankten, da sie nach Wiederaufnahme der Arbeit in der Schlackenmühle nicht erneut erkrankten.

Überblickt man die Tabelle, so fällt sofort auf, daß diejenigen Arbeiter, die trotz langer Arbeitszeit nicht erkrankt sind, in der Mehrzahl über gut filternde Nasen verfügen, während sich unter den nach ganz kurzer Tätigkeit bereits Erkrankten vorzugsweise Arbeiter mit schlechtem Nasenfilter finden.

In der Abb. 23 bedeutet jeder senkrechte Strich einen der untersuchten Arbeiter, die Länge des Striches entspricht dem Staubbindungsvermögen

der Nase, die Art der Strichelung kennzeichnet den Eintritt der Erkrankung. Wir sehen, daß die gepunkteten Linien, welche einem Erkrankungseintritt im ersten Arbeitsjahr entsprechen, vor allem auf der rechten Seite zu finden sind, d. h. also den Nasen mit schlechten Staubbindungsvermögen entsprechen. Umgekehrt sehen wir die ausgezogenen Linien sehr viel häufiger auf der linken Seite der Darstellung, entsprechend den gut filternden Nasen. Die Auswertung der graphischen Darstellung bestätigt damit durchaus den aus der Betrachtung der Tabelle gewonnenen Eindruck, daß die Gefährdung der Thomasschlackenarbeiter in hohem Maße von dem Staubbindungsvermögen ihrer Nase abhängt.

In der Tabelle 15 sind die untersuchten Arbeiter nach dem Eintritt der Erkrankung und nach dem Staubbindungsvermögen der Nase zu Gruppen zusammengefaßt.

Von den 52 Gesunden, die fast alle mehr als 10 Jahre in einer Thomasschlackenmühle gearbeitet haben, haben nur 3, also nur 6%, Nasen mit einem Staubbindungsvermögen von weniger als 20%, 29, d. h. 56% dieser Leute haben ein Staubbindungsvermögen von 40—60%, dazu kommen weitere 7 = 13% mit einem Filterungsvermögen von über 60%.

Tabelle 15.

Gesundheitszustand			Staubbindung der Nase in %			
			0—20	20—40	40—60	> 60
Gesund	Zahl	52	3	13	29	7
	Prozent	100	6	25	56	13
Krank nach > 4 Jahren	Zahl	16	6	4	4	2
	Prozent	100	37	25	25	13
„ „ 1—4 Jahren	Zahl	17	3	8	5	1
	Prozent	100	18	47	29	6
„ „ < 1 Jahr	Zahl	40	18	12	8	2
	Prozent	100	45	30	20	5

Entgegengesetzte Verhältnisse sehen wir in der untersten Reihe, welche die 40 im ersten Arbeitsjahr erkrankten Arbeiter enthält. Von diesen haben 18 = 45% ausgesprochen schlechte Nasen und nur 25% haben gute. Die Gruppe der Arbeiter, die nach 1—4 Jahren bzw. nach mehr als 4 Jahren erkrankt sind, ergeben naturgemäß weniger charakteristische Werte, die in der Mitte zwischen den beiden extremen Gruppen liegen.

Die gewonnenen Ergebnisse zeigen klar, daß für die Anfälligkeit des Arbeiters in Thomasschlackenmühlen das Staubbindungsvermögen der Nase eine nicht unwesentliche Rolle spielt.

3. Die Bedeutung des Staubbindungsvermögens der Nase für das Eindringen unspezifischen Staubes in die Lunge und für Infektionen der Atmungsorgane.

Unsere Untersuchungen haben zu der Erkenntnis geführt, daß für Erkrankungen vom Silicosetyp das Staubbindungsvermögen der Nase eine wesentliche Rolle spielt, offenbar deshalb, weil es bestimmend ist, für die im Laufe der Arbeitszeit in die Lunge gelangende Staubmenge. Wir konnten weiter zeigen, daß auch die Bronchitiden und Pneumonien in Thomasschlackenmühlen bei Arbeitern mit schlechtem Staubbindungsvermögen der Nase häufiger auftreten als bei anderen. Wir müssen annehmen, daß ein schlechtes Staubbindungs-

vermögen der Nase eine relativ größere Staubmenge in der Zeiteinheit in die tieferen Atmungswege gelangen läßt und daher zu einer erhöhten Disposition für Erkältungskrankheiten bzw. Infektionen führt.

Gewerbliche Betriebe, bei denen Staubsorten vorhanden sind, die spezifische Krankheitserscheinungen der Lunge bedingen oder begünstigen, zeigen uns die Bedeutung des Staubbindungsvermögens der Nase für die Lunge besonders eindrucksvoll. Es dürfte aber lohnend sein, sich über diese Sonderfälle hinaus die Bedeutung des Staubbindungsvermögens der Nase für das Eindringen von Staub in die Lunge ganz allgemein klar zu machen. Wie bei den Gesteinshauern mit schlechten Nasenfiltern mehr Gesteinsstaub bis in die Lungen kommt, so wird auch bei Kohlenhauern mit einem schlechten Staubbindungsvermögen der Nase die Menge des die Lunge erreichenden Kohlenstaubes größer sein, und wenn auch spezielle Untersuchungen hierüber noch fehlen, so ist doch anzunehmen, daß die Entwicklung der Anthrakose durch das Staubbindungsvermögen ganz ähnlich bestimmt wird wie die Silicose. Wir sind gewöhnt, in der mehr oder weniger stark ausgebildeten Anthrakose einen Zufallsbefund ohne wesentliche Bedeutung für den Gesundheitszustand zu erblicken. Jedem Pathologen ist bekannt, daß der Grad der Anthrakose auch bei Menschen gleicher Lebensbedingungen und gleichen Alters sehr verschieden sein kann.

Neben dem gewerblichen Staub wird auch der Straßenstaub, dem wir täglich ausgesetzt sind, und der normale Staub, der in den tieferen Luftschichten stets schwebend angetroffen wird, in wesentlich größeren Mengen in die Lunge eindringen, wenn ein schlechtes Staubbindungsvermögen vorhanden ist. Wir hatten bereits erwähnt, daß bei röntgenologischen Reihenuntersuchungen nicht selten Lungen gefunden werden, die den Bildern recht ähnlich sind, die man im allerersten Anfangsstadium silikotischer Veränderungen bei silicosegefährdeten Arbeitern zu sehen bekommt. Wir hatten bisher noch keine Gelegenheit, Reihenuntersuchungen durchzuführen mit dem Ziele, festzustellen, ob man derartige Lungenbilder vorzugsweise bei Personen mit schlechtem Staubbindungsvermögen sieht und ob man daher berechtigt ist, die Entstehung dieser leichtesten Lungenveränderungen auf das Eindringen größerer Staubmengen zurückzuführen.

Im Verfolg dieses Gedankens erhebt sich die Frage, ob derartige Staubablagerungen in der Lunge wirklich völlig bedeutungslos sind. Wenn auch der Staub selbst krankhafte Erscheinungen nicht auslöst, so muß man doch daran denken, daß durch ihn der Boden für Infektionen verschiedenster Art vorbereitet werden kann.

Als Staub in dem hier gebrauchten Sinne ist aber nicht nur der mineralische Staub zu verstehen. Wenn die eine Nase weniger befähigt ist, Staubpartikelchen zurückzuhalten als die andere, so dürfen wir annehmen, daß der gleiche Unterschied auch in bezug auf die Fähigkeit zur Zurückhaltung von in der Luft schwebenden Keimen besteht. Das würde bedeuten, daß der Mensch mit schlechtem Staubbindungsvermögen der Nase ungleich mehr gefährdet ist an den Krankheiten zu leiden, die durch ein Eindringen von Keimen in die Atemwege entstehen. Natürlich dürfen wird nicht erwarten, hier eine so weitgehende Parallele zu finden wie bei den typischen Staubkrankheiten, da für die Entstehung infektiöser Erkrankungen neben dem Staubbindungsvermögen andere dispositionelle Faktoren eine relativ größere Rolle spielen dürften als

bei den Staubkrankheiten. Trotzdem scheint es nicht aussichtslos, durch Untersuchungen eines entsprechend großen, zu statistischer Verarbeitung geeigneten Materials einen Einblick in diese Verhältnisse zu tun.

Kurz bevor wir unsere Untersuchungen an Thomasschlackenarbeitern ausführten, wurde von SILBERKUHL an den gleichen Arbeitern Untersuchungen vorgenommen, die sich insbesondere auf die Erhebung möglichst exakter anamnestischer Daten erstreckte. Diese Untersuchungen hatten das Ergebnis, daß etwa $^3/_4$ der an Thomasschlackenpneumonien Erkrankten bereits vor ihrem Eintritt in die Schlackenmühle Pneumonien, Pleuritiden, Bronchitiden oder andere Erkrankungen der Atmungsorgane durchgemacht hatten. Man könnte also unseren Befund, daß die in Thomasschlackenmühlen erkrankten Arbeiter vorzugsweise solche mit schlechtem Staubbindungsvermögen der Nasen sind recht wohl mit diesem Ergebnis von SILBERKUHL vereinen und folgern, daß diese Arbeiter ihre frühere Erkrankung der Atmungsorgane eben auch deshalb bekommen haben, weil sie ein schlechtes Staubbindungsvermögen der Nase aufweisen. Der Zusammenhang zwischen der anamnestisch festgestellten Erkrankung und der Thomasschlackenerkrankung wäre dann nicht nur dadurch gegeben, daß, wie SILBERKUHL vermutet, die zufällig erworbene Erkrankung eine erhöhte Krankheitsdisposition zurückgelassen hat, die zu einer geringeren Resistenz gegen die Schäden des Thomasschlackenstaubes führt, sondern sowohl die frühere Erkrankung als auch die Thomasschlackenerkrankung müßten auf den gleichen dispositionellen Faktor „Staubbindungsvermögen der Nase" zurückgeführt werden.

III. Die Ergänzung des Nasenfilters durch technische Mittel.

1. Die Bekämpfung von Staubgefahren in der Technik.

Die Kenntnis von der Bedeutung gewisser Staubarten für die Entstehung gewerblicher Erkrankungen regte naturgemäß dazu an, Maßnahmen zur Staubbekämpfung zu treffen. Aus der Tatsache, daß bis vor kurzem von medizinischer Seite brauchbare Unterlagen über die Funktion des natürlichen Staubfilters des Menschen nicht zur Verfügung gestellt werden konnten, ist es verständlich, daß keines der in der Technik gebräuchlichen Staubbekämpfungsverfahren von dem Gedanken einer Verbesserung der natürlich gegebenen Schutzmöglichkeiten ausging. Die Unkenntnis der Wirksamkeit der natürlichen Filter war einer der Gründe dafür, daß exakte Voraussetzungen über die Wirksamkeit von Staubbekämpfungsmaßnahmen bisher sehr schwer gemacht werden konnten. Es war bisher so gut wie unmöglich, statistisch die Wirksamkeit einer einzelnen Staubbekämpfungsmaßnahme durch Abnahme der Erkrankungsfälle sicher nachzuweisen, weil die jahrelang dauernde Ausbildung silikotischer Veränderungen die Aufstellung einer solchen Statistik fast unmöglich macht. Es fehlt daher noch weitgehend an der exakten Formulierung der Bedingungen, denen Staubbekämpfungsmaßnahmen genügen müssen, um als wirksam angesehen werden zu können. Die Feststellung z. B., daß durch irgendeine Maßnahme der Staubgehalt pro Kubikzentimeter Luft auf 10% der ursprünglichen Menge verringert wird, muß sicher als ein großer Fortschritt begrüßt werden, aber man kann nie mit Bestimmtheit sagen, daß hiermit nun wirklich die Gefahr beseitigt ist.

Unsere Erfahrungen über die Wirksamkeit bzw. das Versagen der natürlichen Schutzeinrichtungen erscheinen zum mindesten Anhaltspunkte für eine Beurteilung auch der technischen Maßnahmen zu bieten. Insbesondere gilt das naturgemäß für diejenigen Maßnahmen, welche durch Filterung der eingeatmeten Luft eine Herabsetzung der in die Lunge gelangenden Staubmenge anstreben.

Grundsätzlich stehen vier Möglichkeiten zur Verfügung, um eine Staubbekämpfung in industriellen Anlagen durchzuführen:

1. Es wird durch eine entsprechende Änderung des Arbeitsganges das Entstehen von Staub verhindert bzw. der Staub bei seinem Entstehen abgebunden.
2. Die staubhaltige Luft wird abgesaugt, so daß sie nicht eingeatmet werden kann.
3. Es wird Frischluft so zugeführt, daß sie von dem Arbeitenden ausschließlich eingeatmet wird.
4. Der Arbeitende trägt eine Staubmaske (Atemschützer), durch welche die Einatmungsluft staubfrei oder doch staubarm gemacht wird.

Welche von den vier Möglichkeiten im Einzelfalle ergriffen wird, hängt wesentlich von den Arbeitsbedingungen und davon ab, wie wirksam sich die einzelnen Maßnahmen unter den gegebenen Verhältnissen gestalten lassen. Ein Staubschutz nach 3. erfordert neben dem Tragen entsprechender Helme eine dauernde Verbindung des Arbeitenden mit der zuführenden Luftleitung und ist schon aus diesem Grunde auf wenige Betriebsformen (z. B. ortsfeste Sandstrahlgebläse) beschränkt. Ein Staubschutz nach 4. bedeutet stets eine nicht unbeträchtliche Belastung des Arbeiters, wird also grundsätzlich nur dann anzuwenden sein, wenn es praktisch unmöglich ist, durch Maßnahmen nach 1. und 2. einen wirksamen Staubschutz zu erzielen.

Die Erfahrung zeigt, daß es in zahlreichen Betrieben Punkte gibt, an denen eine wirksame Staubbekämpfung nach 1. oder 2. praktisch unmöglich ist. Angesichts dieser Sachlage erscheint eine Untersuchung der Frage notwendig: Kann durch Staubmasken ein hinreichender Schutz gegen die Einatmung gefährlichen Industriestaubes gewährleistet werden, und wie ist die Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit beim Tragen von Staubmasken zu beurteilen?

2. Die Bedingungen, denen eine wirksame Staubmaske genügen muß.

a) Die Beurteilung im Betrieb.

Bei der Beurteilung einer Staubmaske hat man notwendigerweise davon auszugehen, daß die Maske nur dann ihren Zweck erfüllen kann, wenn sie während der Arbeit, also täglich 8 Stunden lang auch wirklich getragen werden kann, d. h. wenn die Belästigung durch die Maske so gering ist, daß man sie dem Arbeiter zumuten kann. Bei der Entwicklung von Staubmasken ist man ausgegangen von den Erfahrungen, die man mit Gasmasken während des Weltkrieges gemacht hat, und hatte dabei übersehen, daß die Tragebedingungen in beiden Fällen grundsätzlich verschieden sind. Eine Gasmaske wird in Fällen größter Lebensgefahr für die Dauer von wenigen Stunden getragen, eine Staubmaske bei unter Umständen schwerer Arbeit täglich viele Stunden lang. Während der Träger einer Gasmaske unter dem Eindruck steht, daß ein Abnehmen der Gasmaske unmittelbare Lebensgefahr bedeutet, weiß der Träger

einer Staubmaske, daß das Einatmen von Staub ihm nur unter Umständen gefährlich werden kann. In den meisten Staubbetrieben, z. B. beim Bestehen von Silicosegefahr, weiß er, daß erst ein jahrelanges Einatmen des Staubes vielleicht zu einer Erkrankung führt.

Dieser Eindruck ist nicht stark genug, um ihn zu veranlassen, eine wesentliche Unannehmlichkeit, die mit dem Tragen einer Maske verbunden ist, in Kauf zu nehmen. Unter diesen Umständen ist es kein Wunder, daß zwar in sehr vielen Staubbetrieben Masken vorhanden sind, daß diese aber überhaupt nicht oder nur dann getragen werden, wenn eine Kontrolle erfolgt. Insbesondere, wenn das Tragen der Maske zu einer Leistungsminderung und damit zu einer Verdienstminderung führt, stößt es auf die größten Schwierigkeiten, den Arbeiter von der Notwendigkeit des Maskentragens zu überzeugen.

Die Tatsache, daß praktisch brauchbare Staubmasken den Arbeiter so wenig wie nur irgend möglich belästigen dürfen, hat dazu geführt, daß in den Betrieben, sofern überhaupt Masken getragen werden, die Auswahl fast ausschließlich nach dem Gesichtspunkt der geringsten Belästigung erfolgt. Ob eine Maske wirklich ihren Zweck erfüllt, d. h. ob sie den schädlichen Staub in genügendem Maße zurückhält, ist nur auf Grund von exakten Laboratoriumsuntersuchungen festzustellen. Weder der Arbeiter, noch der Betriebsleiter ist in der Lage zu entscheiden, ob feiner Schwebestaub das Filter durchdringt. Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß im allgemeinen eine Maske, die den Staub nur unvollständig zurückhält, auch den geringeren Widerstand bietet und daher angenehmer zu tragen ist als eine gut wirksame Maske. Die Folge davon ist, daß man in den Betrieben, wo die Auswahl der Maske dem Arbeiter überlassen bleibt, aber auch da, wo die Auswahl nicht auf Grund exakter Prüfungen erfolgt, Masken bevorzugt werden, die zwar relativ angenehm zu tragen sind, die aber in ihrer Filterwirkung weit hinter dem zurückbleiben, was man verlangen muß.

Das Maskentragen erfordert eine gewisse Übung, die von dem einen schnell, von dem anderen langsam erworben wird. Wie HERBST zeigen konnte, wird jede „Stenosenatmung" — und hierzu ist das Atmen unter einer Staubmaske immer zu rechnen — viel besser ertragen, wenn gleichmäßig und diszipliniert geatmet wird, hauptsächlich wohl deshalb, weil bei einer disziplinierten Atmung bei gleichen Atemvolumen und gleicher Atemfrequenz weniger hohe Luftgeschwindigkeiten auftreten. Hinzu kommt, daß bei der Beurteilung von Masken im Betrieb vielfach psychologische Momente, die im einzelnen oft schwer übersehbar sind, eine Rolle spielen. Dem einen scheint das Tragen einer Maske als feige und ängstlich. Die Tatsache, daß er sich über seine maskentragende Kameraden lustig macht, genügt bereits, um auch diese davon abzubringen, sich persönlich zu schützen. Die suggestive Wirkung der von manchen Arbeitern stark überbetonten Arbeitsbehinderung durch die Maske wirkt im gleichen Sinne. So ist es zu verstehen, daß oft von zwei Betrieben ganz gleicher Art der eine auf Grund seiner praktischen Erfahrung das Maskentragen überhaupt für unmöglich erklärt oder doch eine bestimmte Maske ablehnt, während in dem zweiten Betrieb der Betriebsleiter durch psychologisch richtige Aufklärung und durch das gute Beispiel einiger verständiger Leute erreicht, daß das Maskentragen ohne weiteres für möglich gehalten und gerade die im ersten Betrieb abgelehnte Maske als besonders zweckmäßig hingestellt wird.

Erst in neuester Zeit wird in der Praxis eine objektive Beurteilung der Staubmaskenfrage angestrebt [NIEDERBÄUMER, KAUFMANN (1)].

b) Die Filterleistung.

Feste Normen über die Filterleistung, die man von Staubmasken verlangen muß, um sie als hinreichenden Schutz bezeichnen zu können, sind bisher nicht aufgestellt. Wir wollen in folgendem versuchen, die Bedingungen zu umreißen, denen Staubmasken genügen müssen, um als hinreichender Schutz in den Betrieben angesehen werden zu können, in denen eine Gefährdung durch mineralischen Staub gegeben ist. Das sind insbesondere alle diejenigen Betriebe, in denen durch das Vorhandensein von kieselsäurereichem Staub Silicosegefahr besteht. Ganz ähnlich liegen jedoch die Verhältnisse auch in Thomasmehl- und anderen ähnlichen Betrieben.

Mineralischer Staub, der sich längere Zeit in der Luft schwebend erhält, weist Korngrößen auf, die im allgemeinen unter 10 μ liegen. Für den Staub, der stundenlang schwebend bleibt, müssen wir mit einer Korngröße unter 3 μ rechnen. Es liegt in der Natur der Sache, daß ein Staubfilter, welches Staubarten kleinerer Korngrößen zurückhält, von größeren Staubkörnchen erst recht nicht durchdrungen werden kann. Maßgebend für die Beurteilung der Filterwirkung muß daher in erster Linie das Verhalten gegenüber dem feinsten Staub, der als schädlich zu betrachten ist, sein. Welche Korngrößen das sind, läßt sich entscheiden auf Grund von Berechnungen und Beobachtungen über das Verhalten des Staubes in den menschlichen Luftwegen.

Wir haben bereits früher (vgl. S. 11) festgestellt, daß für die Erzeugung von Lungensilicose wohl in erster Linie Teilchen von weniger als 3 μ Durchmesser in Frage kommen und hatten auf Grund dieser Feststellung der Charakterisierung des Staubbindungsvermögens der Nase eine Korngröße des Staubes von 1—2 μ zugrunde gelegt. Wir hatten hierbei bewußt auf eine Berücksichtigung von Teilchen mit weniger als $^1/_2$ μ Durchmesser verzichtet. Schon aus dem Grunde, um die Wirksamkeit von technischen Staubfiltern mit dem Staubfilter der Nase vergleichen zu können, scheint es geboten, die gleichen Korngrößen von 1—2 μ auch den Prüfungen von Staubmasken zugrunde zu legen. Die Filterwirkung einer Staubmaske wäre demnach zu charakterisieren durch den Prozentsatz des Staubes von 1—2 μ Korngrößen, der bei einem Luftdurchgang, welcher der menschlichen Atmung entspricht, von dem Filter zurückgehalten wird.

Die Forderung, daß Staubmasken Korngrößen von 1—3 μ 100%ig zurückhalten sollen, würde, wie wir das bei der Besprechung der einzelnen Filter sehen werden, über das praktisch heute Mögliche hinausgehen. In den Grundsätzen des Verbandes der Eisen- und Stahlberufsgenossenschaften wird festgelegt, daß eine Staubmaske Staub von 0,1—1 μ zu 95% zurückhalten muß. Diese Festlegung erscheint unzweckmäßig, weil die Festlegung der Korngrößen, auf die Bezug genommen wird, zu ungenau ist. Korngrößen von 0,1 μ verhalten sich hinsichtlich der Absorption in Filtern grundsätzlich anders als solche von 1 μ. Aber auch dann, wenn wir dieser Bestimmung nur die größten Korngrößen, für die sie gelten soll, zugrunde legen, nämlich 1 μ, wird sie heute noch von keiner Staubmaske, die praktisch bei Schwerarbeit getragen werden kann, sicher erfüllt.

Eine genaue Festlegung darüber, welche Filterwirkung noch als wirksam angesehen werden kann, ist durch Versuche kaum zu gewinnen. Um das notwendige, statistisch verwertbare Material zu gewinnen, wäre es nötig, Masken verschiedener, aber genau festgelegter Filterwirkung unter ganz konstanten Arbeitsbedingungen von einer größeren Zahl von Arbeitern jahrelang tragen zu lassen. Einen Anhaltspunkt über das, was für eine Filterung praktisch notwendig ist, können wir gewinnen aus den Untersuchungen über die Filterwirkung der Nase und deren Bedeutung für die Staubkrankheiten. Eine Filterwirkung der Nase von 50 oder 60%, bezogen auf Staub einer Korngröße von 1—2 μ bietet bereits einen relativ weitgehenden Schutz gegen silikotische Erkrankungen. Bei den ältesten Arbeitern des Mansfelder Reviers mit Nasen, die 50—60% abfilterten, wurde nur sehr selten eine schwere Silicose beobachtet. Diese Arbeiter hatten jedoch fast ausnahmslos bereits „beginnende" oder „leichte" Silicosen.

Da man damit rechnen muß, daß der Arbeiter unter der Maske oft durch den Mund atmet, da man ferner damit rechnen muß, daß auch die bequemste und bestsitzende Maske gelegentlich einmal auch in der staubhaltigen Luft abgenommen wird oder sich verschiebt, so daß ungefilterte Luft eindringt, so wird man, um die Gesamtmenge des eingeatmeten Staubes möglichst herabzudrücken, die als Mindestforderung zu bezeichnende Filterwirkung lieber etwas zu hoch als zu niedrig ansetzen. Auf Grund dieser Überlegung scheint es uns richtig, *Masken mit einer Filterwirkung von weniger als 60%, bezogen auf eine Korngröße von 1—2 μ grundsätzlich als ungenügend abzulehnen. Das Tragen von Masken mit einer Filterwirkung von 60—80% kann so lange vertreten werden, als besser filternde Masken, die den Arbeiter nicht wesentlich mehr belästigen, nicht vorhanden sind. Als ausreichend würde unseres Erachtens eine Maske anzusehen sein, deren Filterwirkung bei der genannten Korngröße 80% übersteigt.* Wir betonen dabei ausdrücklich, daß diese Richtlinien für mineralischen Staub gelten, nicht aber für Rauche und Nebel von hoher Giftigkeit, wie sie etwa in der chemischen Industrie auftreten können. Die Richtzahlen sind dem Stande der heutigen Maskentechnik angepaßt insofern, als sie keine unerfüllbaren Forderungen enthalten. Sollte es in Zukunft gelingen, bessere Masken zu bauen als heute, so könnten auch die Mindestforderungen verschärft werden.

Die hier aufgestellten Forderungen haben dann Gültigkeit, wenn der Beurteilung der Staubfilter eine Meßmethode zugrunde gelegt ist, welche sich ebenso wie die unserige auf einen Staub mit Korngrößen von 1—2 μ bezieht. Ist das nicht der Fall, so sind die Ergebnisse naturgemäß schwer vergleichbar. Insbesondere wird man bei Anwendung von gewichtsmäßigen Staubbestimmungsmethoden bei dem gleichen Filter wesentlich günstigere Werte erhalten, wenn der Staub teilweise aus gröberen Körnern besteht. Auch die chemische Natur des Prüfstaubes dürfte nicht völlig gleichgültig sein. So wird bei der Anwendung feuchter Filter hygroskopischer Staub höhere Filterwerte ergeben. Diese Werte entsprechen jedoch nicht den tatsächlichen Verhältnissen, da die gefährlichen industriellen Staubarten, wie Quarzstaub oder Thomasschlackenmehl nicht hygroskopisch sind.

Im Laufe der letzten Jahre sind eine Reihe von Veröffentlichungen über die Wirksamkeit von Staubmasken erschienen, von denen sich allerdings nur

einige auf eigene Bestimmung der Filterwirkung stützen können. Die Ergebnisse der Untersuchungen waren meist entmutigend schlecht. Bei einem 1905 in England ausgeschriebenen Wettbewerb konnte ein Preis nicht erteilt werden, weil keiner der zur Prüfung eingereichten Respiratoren den zu stellenden Anforderungen genügte. Im Jahre 1911 fand SCHABLOWSKY, daß auch die besten der damals bekannten Masken noch 30—40% des Staubes hindurchgehen ließen, während bei den schlechteren sogar 70—80% das Filter passierten. Im gleichen Jahre erklärt BREZINA, daß Masken, die praktisch getragen werden können, mit einem ausreichenden Filtervermögen nicht existieren. Ganz ähnlich drückt sich noch 1916 der Generalbericht des „Miners Phtisis Prevention Committee" in Südafrika aus.

In Deutschland wurde durch das *preußische Handelsministerium* im Jahre 1927 ein Wettbewerb für Staubbekämpfungsmaßnahmen ausgeschrieben. Im Rahmen dieses Wettbewerbes wurden auch die damals in Deutschland gebräuchlichen Staubmasken untersucht. Dabei wurden Auszählmethoden angewendet. Die Einzelergebnisse stimmen, soweit die gleichen Masken jetzt noch angetroffen werden, hinsichtlich der Rangordnung der einzelnen Filtermaterialien mit unseren im folgenden im Zusammenhang dargestellten Ergebnissen befriedigend überein. Das zusammenfassende Urteil über die damaligen Maskenformen lautete wenig günstig. Da Normen über die zu verlangende Filterleistung nicht vorlagen und auch nicht aufgestellt wurden, so konnte nur festgestellt werden, daß diejenigen Masken, von deren Filterleistung man sich einigen Erfolg versprechen konnte, meist einen zu hohen Atemwiderstand aufwiesen.

c) Der Atemwiderstand.

Wie bereits erwähnt, kann eine Staubmaske im Betrieb bei anstrengender körperlicher Arbeit nur dann getragen werden, wenn sie den Arbeiter wenig belästigt. Eine unmittelbare Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des Arbeiters ist dann vorhanden, wenn der zusätzliche Atemwiderstand der Maske vom Arbeiter störend empfunden wird. Eine brauchbare Staubmaske muß demnach auch bei den größten, bei der Arbeit vorkommenden Luftgeschwindigkeiten einen Widerstand bieten, der eine bestimmte Grenze nicht übersteigt. Das erwähnte Merkblatt der Metall-Berufsgenossenschaften gibt als Richtlinie an, daß der Widerstand bei einem Luftdurchgang von 30 Litern pro Minute 10 mm Wassersäule nicht überschreiten soll. Auch in den Prospekten der einzelnen Firmen finden sich ähnliche Angaben, wobei in der Regel ein Luftdurchgang von 30 Litern pro Minute zugrunde gelegt wird.

Eine einfache Überlegung zeigt jedoch, daß dieser Wert zu niedrig ist, um den Verhältnissen bei schwerer Arbeit gerecht zu werden. Eine Ventilation von 30 Litern pro Minute entspricht an sich einer mäßig schweren Arbeit. Jedoch ist auch in diesem Falle die maximale Geschwindigkeit der Luft beim Durchgang durch das Filter offenbar bereits mehr als doppelt so groß, da die angegebene Luftmenge in der Zeiteinheit ein- und ausgeatmet werden muß, und da ferner die Geschwindigkeit des Luftstromes während eines Atemzuges allmählich ansteigt und wieder abfällt. Der Widerstand einer Maske wird aber empfunden, wenn der Luftstrom seine maximale Geschwindigkeit erreicht hat.

Fassen wir die Atemkurve als eine Sinuskurve auf, was in erster Annäherung gerechtfertigt erscheint, so ist die in der Zeiteinheit geatmete Luftmenge (L)

gleich dem Flächenintegral der positiven Halbwellen, während die maximale Luftgeschwindigkeit (a) der größten Amplitude der Sinusschwingungen entspricht. Die Integration ergibt:

$$a = \pi \cdot L.$$

Die Formel besagt, daß der maximale Luftstrom mehr als 3mal so groß ist wie die auf die Zeiteinheit durchschnittlich entfallende Luftmenge. Wenn also z. B. bei mäßiger Arbeit 30 Liter pro Minute geatmet werden, so darf die Maske auch bei einem Luftdurchgang von 100 Litern pro Minute noch keinen störenden Widerstand aufweisen. Da aber eine Ventilationsgröße von 30 Litern pro Minute für viele vorkommenden Arbeiten noch zu niedrig ist, so scheint es uns zweckmäßig, für die Beurteilung der Masken eine Luftgeschwindigkeit von 150 Litern pro Minute zugrunde zu legen.

Der Widerstand einer Maske steigt mit wachsender Luftgeschwindigkeit an, und zwar ist dieser Anstieg über ein größeres Bereich nicht mehr genau der Geschwindigkeit proportional, sondern etwas größer, ohne allerdings, wie ZANGGER vermutet, die Proportionalität mit dem Quadrate der Geschwindigkeit zu erreichen. Eine Maske, die bei einem Luftdurchgang von 30 Litern pro Minute einen Widerstand von 10 mm Wassersäule aufweist, hat bei 150 Litern pro Minute einen Widerstand von 60—70 mm Wassersäule. Da die Beziehung zwischen Luftdurchgang und Widerstand bei allen Masken einen grundsätzlich ähnlichen Verlauf zeigt, so wäre es an und für sich gleichgültig, welchen Luftdurchgang man der Kennzeichnung des Widerstandes zugrunde legen will. Die Tatsache aber, daß viele Masken bei einem Luftdurchgang von 30 Litern pro Minute einen Widerstand aufweisen, der mit einfachen Wassermanometern kaum mehr meßbar ist, während er bei den hohen praktisch wichtigen Luftgeschwindigkeiten noch sehr gut meßbar ist, veranlaßt uns, grundsätzlich zur Kennzeichnung einen Luftdurchgang von 150 Litern pro Minute zu verwenden.

Die Nase und der Kehlkopf bilden Widerstände, die in den Atemweg normalerweise eingeschaltet sind. Die Größe dieses Widerstandes erreicht auf der Höhe der Einatmung und Ausatmung je nach Atemfrequenz und Atemtiefe Werte von 30—70 mm Wassersäule. Sein Fehlen bei gewissen Erkrankungen der Nase wird nicht als angenehm, sondern als störend empfunden und führt im Tierexperiment zu Reaktionen von seiten des Kreislaufs (LUKOW). Offenbar ist das Empfinden dieses normalen Widerstandes wesentlich für die unbewußte Kontrolle und Steuerung der Atmung. Daraus folgt, daß jede Erhöhung des Widerstandes, wie sie z. B. durch das Tragen einer Maske bedingt ist, eine Störung der normalen Atmung hervorruft. Subjektiv wird ein zusätzlicher Widerstand bereits unangenehm empfunden, wenn er nur einen Bruchteil des natürlich vorhandenen beträgt. Objektiv führt ein merkbarer Widerstand zunächst zu einer Abnahme der Atemtiefe bei unveränderter Frequenz (SIMONELLI). Da hiermit das Atembedürfnis nicht befriedigt wird, sinkt auch die Sauerstoffaufnahme. Hierdurch entsteht ein verstärkter Atemreiz, der zu einer Kompensation führt. Die Atemtiefe nimmt zu, damit wächst aber auch die Atemarbeit (THIEL und QUEDNAU). Diese Zunahme geht über das physikalisch zur Überwindung des Widerstandes und durch die Erhöhung des Sauerstoffbedarfes bedingte Maß hinaus. Die Folge ist eine Rückwirkung auf den Kreislauf in Gestalt einer Erhöhung von Herzfrequenz und Blutdruck.

Auch werden die respiratorischen Schwankungen der Pulskurve größer (GIORGI). Größere Ausmaße nehmen diese Störungen bei kreislauflabilen Personen an (HÖRNICKE und BRUNS), die daher als Maskenträger wenig geeignet sind.

Wird der zusätzliche Atemwiderstand größer, so ist auch die zusätzlich notwendige Atemarbeit beträchtlich und kann schließlich nicht mehr geleistet werden. Das Atemvolumen sinkt insbesondere bei schwerer Arbeit unter das dem Sauerstoffbedarf entsprechende Maß, die Sauerstoffaufnahme sinkt entsprechend. Es kommt zu einer Vergrößerung der Sauerstoffschuld und damit zu wachsender Ermüdung bzw. bei besonders schwerer Arbeit zu vorzeitiger völliger Erschöpfung.

Es erhebt sich nun die Frage, wie hoch darf bei einem Luftdurchgang von 150 Liter/Minute der Widerstand der Maske sein, damit er auch bei schwerster Arbeit nicht mehr störend empfunden wird. Diese Frage läßt sich nur auf Grund von praktischen Versuchen mit Masken verschiedenen Widerstandes entscheiden. Wir konnten feststellen, *daß Masken, deren Widerstand bei einem Luftdurchgang von 150 Litern pro Minute 30 mm H_2O nicht übersteigt, auch bei schwerster Arbeit die Atmung nicht behindern.* Ist die Arbeit weniger schwer, so werden an die Masken in dieser Beziehung geringere Anforderungen gestellt. Bei mäßiger Arbeit können auch Masken, die bei 150 Litern einen Widerstand bis zu 50 mm haben, noch gut getragen werden, bei Körperruhe bzw. ganz leichter Arbeit auch solche, deren Widerstand 80 mm erreicht.

Mit der Aufstellung dieser Forderungen gehen wir bewußt über ältere Formulierungen —, soweit diese überhaupt exakt ausgesprochen worden sind, — hinaus. Nach unseren Erfahrungen kann eine Maske, die wie z. B. die amerikanische Universal-Industrie-Filterbüchse bei einem Luftdurchgang von 85 Liter/Minute 125 mm Widerstand hat, bei Schwerarbeit nicht getragen werden. Der von KATZ, MEITER und GIBSON für diese Luftgeschwindigkeit angegebene Höchstwert von etwa 50 mm ist ebenfalls noch zu hoch. Ebenfalls zu hoch ist es, wenn DAUTREBANDE für „normale Atmung" schon 50 mm Wassersäule zuläßt. Wenn der Ausschuß für das Grubenrettungswesen in seinen Richtlinien für Gasschutzgeräte (1925) 50 mm bei 50 Liter/Minute für zulässig erklärt, so scheint uns das für ausnahmsweise getragene Gasschutzgeräte vertretbar, keineswegs aber für Staubmasken, die dauernd getragen werden sollen. ZANGGER gestattet bei 100 Liter/Minute 40—50 mm und kommt mit dieser für Gasmasken erhobenen Forderung unserer für Staubmasken bestimmten schon recht nahe. Wir befinden uns durchaus in Übereinstimmung mit ihm, wenn er feststellt, daß „Ermüdung und damit ein Circulus vitiosus gefährlicher Art schon recht bald eintritt, wenn der Widerstand auf 60—80 mm Wasser steigt bei 8000 Liter Luft pro Stunde".

Gut mit den von uns angegebenen Werten stimmt es überein, wenn ENGLMANN und QUEDNAU bei der Untersuchung von Gasmasken finden, daß eine 3 Minuten dauernde sehr schwere Arbeit auf dem Fahrradergometer „mit ziemlicher Anstrengung noch relativ gut zu bewältigen war" bei einem Minutenvolumen der Atmung von 66 Liter/Minute und einem Druck von 72—76 mm H_2O. Die Maske dürfe bei 150 Litern Luftdurchgang einen Widerstand von etwa 40 mm gehabt haben. Zu außerordentlicher Erschöpfung und starker Cyanose führte dagegen die gleiche Arbeit unter einer Maske, für die sich aus

den gemachten Angaben ein Widerstand von etwa 145 mm bei dem gleichen Luftdurchgang errechnen läßt.

d) Sonstige Bedingungen.

Neben den beiden Hauptbedingungen, die eine Staubmaske erfüllen muß, der genügenden Staubfilterung und dem genügend geringen Widerstand, sind noch eine Reihe von weiteren Forderungen an Staubmasken zu stellen, damit solche im praktischen Betrieb, namentlich bei Schwerarbeit, getragen werden können. Da diese Bedingungen [s. auch KAUFMANN (3)] von geringerem physiologischen Interesse sind, seien sie hier nur kurz gestreift.

Die Masken müssen an der Berührungslinie mit der Gesichtshaut hinreichend *dicht schließen*. Die Anforderungen brauchen in dieser Beziehung aber nicht so hoch zu sein wie etwa bei einer Gasmaske. Trotz einer relativ guten Dichtung darf die Maske *an keiner Stelle drücken*. Druckstellen führen fast immer über kurz oder lang zu einem Wundwerden der Haut. Besonders muß darauf geachtet werden, daß die Masken nicht auf dem Nasenrücken drücken. Die Dichtungslinie muß daher am knöchernen Teil des Nasenrückens verlaufen. Jeder Druck auf den knorpeligen Teil führt zu einer Behinderung der Atmung. Häufig sind Klagen über Luftmangel beim Arbeiten unter der Maske, die auf ein zu dichtes Filter bezogen werden, nicht durch dieses bedingt, sondern durch einen Druck auf den Nasenknorpel. Dieser Punkt muß daher beim Verpassen der Masken besonders beachtet werden.

Wichtig ist ferner, daß das *Gewicht* der Maske möglichst *niedrig* ist. Das preußische Handelsministerium schreibt 200 g als obere Grenze vor. Vor allem aber muß vermieden werden, daß schwerere Teile an einem Hebelarm beweglich sind und in schwingende Bewegung geraten können. Eine Konstruktion, bei welcher das Filter in einer Patrone untergebracht ist, wie das z. B. bei der deutschen Gasmaske des Weltkrieges der Fall war, ist daher für Staubmasken bei schwerer Arbeit unvorteilhaft. Besonders stark empfindet diesen Nachteil der mit dem Preßlufthammer arbeitende Bergmann, dessen Körper beim Arbeiten Erschütterungen ausgesetzt ist, so daß alle beweglichen Teile der Maske in Vibration geraten.

Wesentlich ist ferner, daß der *Totraum* der Maske möglichst *klein gehalten* wird, da andernfalls durch das Zurückatmen der Kohlensäure eine vermeidbare Belastung des Arbeitenden und eine übermäßige Steigerung der Ventilation hervorgerufen wird, die naturgemäß um so mehr ins Gewicht fällt, je größer der Atemwiderstand der Maske ist.

Eine Schwierigkeit bedeutet bei allen Masken die eintretende *Wärmestauung*. Normalerweise gibt der Mensch, namentlich bei Arbeit von der Gesichtshaut verhältnismäßig große Wärmemengen durch Verdunstung und Strahlung ab. Die Staubmaske bildet eine Isolierschicht über einen großen Teil des Gesichts und verhindert diese Wärmeabgabe fast vollständig. Aus diesem Grunde bedeutet das Tragen einer Staubmaske an warmen Betriebspunkten stets eine sehr viel größere Belastung als an solchen von normaler Temperatur. Die Forderung, die Wärmestauung unter der Maske zu vermeiden, wird bis heute noch von keiner Maske erfüllt. Metallmasken scheinen in dieser Beziehung etwas günstiger zu sein als z. B. Gummimasken. Nach den Erfahrungen, die wir im Bergbau sammeln konnten, bedeutet das dauernde Tragen von

wirksamen Staubmasken bei Temperaturen von mehr als 30° und gleichzeitig schwerster körperlicher Arbeit eine unerträgliche Belastung durch die eintretende Wärmestauung.

Neben der Belästigung durch Wärmestauung ist die Belästigung durch *Schweiß* und *Kondenswasser* zu erwähnen. Bei hohen Raumtemperaturen wird zwar verhältnismäßig viel Schweiß unter der Maske gebildet, aber es schlägt sich an der Maske nur wenig Kondenswasser nieder. Umgekehrt ist es bei niedrigen Temperaturen, wo zwar wenig Schweiß abgegeben aber sehr viel Kondenswasser aus der Ausatmungsluft niedergeschlagen wird. Die praktische Erfahrung zeigt, daß die Belästigung durch Naßwerden der Maske im letzteren Falle größer ist als im ersteren.

Um Schweiß und Kondenswasser abzuleiten, sind viele Masken mit entsprechenden Einrichtungen am Kinnteil versehen. Ein Sammeltrichter, der mit Schwamm, Watte oder Faserstoff gefüllt oder auch mit einem Ablaßhahn versehen ist, bei Metallmasken auch ein kleines Loch, welches sich durch das Kondenswasser zusetzt, so daß Wasser abfließen, aber keine Luft eindringen kann, dient dem Zweck der Wasserbeseitigung. Eine einwandfreie technische Lösung scheint uns jedoch für die Beseitigung des Kondenswassers noch nicht gefunden zu sein. Starke Kondenswasserbildung ist vor allem dann unangenehm, wenn der Staub, vor dem die Maske Schutz gewähren soll, wasserlöslich ist und in gelöstem Zustand z. B. durch alkalische Reaktion die Haut reizt. Es kommt dann an den Dichtungslinien der Maske oft zu einem Wundwerden der Gesichtshaut (Thomasmehl).

3. Untersuchungen über die Zweckmäßigkeit einzelner Masken.

Nachdem im vorangegangenen Kapitel die Bedingungen festgelegt worden sind, denen eine Staubmaske zu genügen hat, sind wir nunmehr in der Lage, die einzelnen im Gebrauch befindlichen Maskenformen daraufhin zu untersuchen, wieweit sie den aufgestellten Bedingungen genügen. In erster Linie haben wir dabei zu untersuchen, ob die Filterung genügend ist. Nur wenn das der Fall ist, hat es Wert, zu untersuchen, ob der Luftdurchgang genügt, und erst in letzter Linie werden die weiteren Gesichtspunkte anzuwenden sein. Bei der Aufzählung der einzelnen Maskenformen vermeiden wir nach Möglichkeit Firmenbezeichnungen, da die Mehrzahl der zu beschreibenden Maskentypen in prinzipiell gleicher Weise von verschiedenen Firmen hergestellt werden und mit dem Urteil nicht eine Firma, sondern eine Masken- oder Filterart gekennzeichnet werden soll.

a) Methodisches.

Die Prüfung der Wirksamkeit eines Staubfilters muß grundsätzlich in der Weise erfolgen, daß ein staubhaltiger Luftstrom durch das Filter getrieben wird, wobei vor und nach der Passage durch das Filter eine Messung des Staubgehaltes der Luft zu erfolgen hat. Die Filterwirkung entspricht der Differenz beider Konzentrationen, ausgedrückt in Prozenten der Ausgangskonzentration. Da die Filterung im höchsten Maße von der Korngröße abhängt, so können sich alle Angaben immer nur auf eine Korngröße beziehen, die demnach bei vergleichenden Messungen konstant zu halten ist.

Wir benutzten zur Untersuchung der Filter den beschriebenen Apparat zur Messung des Staubbindungsvermögens der menschlichen Nase. Das zu untersuchende Filter wurde dabei in die Vorrichtung eingebracht, die Abb. 24 zeigt. Der vom Apparat kommende Luftstrom, der bei der Nasenuntersuchung in das Nasenstück geleitet wird, tritt zum Zwecke der Filteruntersuchung bei *A* in die in Abb. 24 wiedergegebene Vorrichtung ein, während von *B* aus der Luftstrom zum Apparat wieder zurückfließt. Um konstante Bedingungen herzustellen, wurde die mit einem Thermometer versehene Einrichtung nach dem Einspannen des Filters in ein Wasserbad versenkt. In der Regel wurde dieses Wasserbad auf eine Temperatur von 29° erwärmt. Das Thermometer ermöglichte, festzustellen, ob die ganze Vorrichtung und damit auch die durchströmende Luft diese Temperatur angenommen hatte. Die Temperatur von 29° wurde gewählt, weil bei dieser Temperatur der Apparat unter den gleichen Bedingungen arbeitet, wie das bei der Messung des Staubbindungsvermögens der Nase der Fall ist.

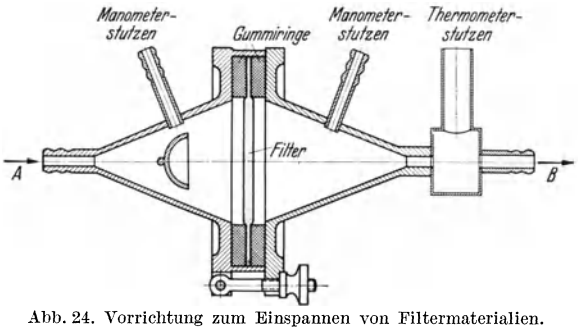


Abb. 24. Vorrichtung zum Einspannen von Filtermaterialien.

Da die Luft im Apparat vor dem Durchgang durch das Filter eine auf 37° erwärmte Waschflasche passiert, erfolgt die Staubabsorption durch die untersuchten Filter aus einem Luftstrom, dessen relative Feuchtigkeit bei 100% liegt. Diese Bedingungen entsprechen in bezug auf Temperatur und relative Feuchtigkeit nicht den Bedingungen, unter denen die Staubfilter normalerweise arbeiten. Durch Vergleichsversuche bei niedrigeren Temperaturen und geringerer Feuchtigkeit der Luft, die wir mit verschiedenen Filtern durchführten, haben wir uns aber überzeugt, daß durch einen Wechsel von Temperatur und Luftfeuchtigkeit innerhalb der praktisch vorkommenden Grenzen eine über die Fehlerbreite der Methode hinausgehende Verschiebung der Filterwirkung nicht eintritt. Wir zweifeln daher nicht daran, daß die gefundenen Filterwerte ein richtiges Bild der in der Praxis für die einzelnen Filterstoffe anzunehmenden Filterwirkungen geben.

Die Filterfläche, die in der Meßeinrichtung benutzt wurde, betrug 20 qcm bei einer Durchströmung von 6 Litern pro Minute bzw. von 0,3 Litern pro Quadratzentimeter. Zur Erzielung eines größeren Luftdurchtrittes durch die Flächeneinheit des Filters wurde die Filterfläche durch vorgelegte Blenden auf 3 qcm verkleinert, der Luftdurchgang hiermit auf 2,1 Liter pro Minute und Quadratzentimeter erhöht. Beim praktischen Gebrauch der Masken schwankt, wie wir gesehen haben, der Luftdurchgang in weiten Grenzen, die durch die Größe der Filterfläche einerseits, den Umfang der Atmung andererseits bestimmt sind. Das dem Gipfel der Einatmungskurve entsprechende Maximum der Luftgeschwindigkeit dürfte bei Masken mit verhältnismäßig kleiner Filterfläche einen Luftdurchgang von 3—4 Liter pro Minute und Quadratzentimeter bedeuten.

Bei der Untersuchung mancher Masken erscheint es wünschenswert, als Ergänzung zu den Untersuchungen des Filtermaterials, Messungen über die Leistung der gesamten Maske anzustellen, da in mehreren Masken verschiedene Filtermaterialien kombiniert sind, oft auch der Maskenkörper selbst aus Filtermaterial besteht oder aber die Frage der Randabdichtung der Filter eine nicht unwesentliche Rolle spielt. In allen diesen Fällen konnte die in Abb. 24 wiedergegebene Meßeinrichtung kein Bild von den tatsächlichen in der Maske gegebenen Verhältnissen liefern. Es wurden daher besondere, der jeweiligen Maskenform angepaßte Einrichtungen geschaffen, die es ermöglichten, die ganze Maske in eine, im wesentlichen aus zwei Trichtern bestehende Einrichtung einzuspannen.

Die Messung der Filterwirkung bei verschiedenem Luftdurchgang ergab verhältnismäßig sehr geringe Unterschiede. So erhöhte z. B. die Zunahme der Durchströmung von 0,3 Liter pro Quadratzentimeter und Minute auf 2,1 Liter pro Quadratzentimeter und Minute die Staubabsorption eines Wattefilters von 59 auf 69% bei Verwendung von Quarzstaub und entsprechend von 52 auf 64% bei Verwendung von Thomasmehl. Wenn im folgenden zur Kennzeichnung des Filtermaterials nur ein Wert genannt ist, so bezieht sich dieser stets auf einen Luftdurchgang von 0,3 Liter pro Minute und Quadratzentimeter und auf Quarzstaub mit einer Korngröße von 1—2 μ.

Wir verzichten darauf, auf die Theorie der Staubfilter einzugehen und an Hand der gewonnenen Werte den physikalischen Mechanismus der Staubabscheidung in den einzelnen Filtermaterialien zu untersuchen. Eine Darstellung dieser Dinge ist kürzlich durch KAUFMANN (2) erfolgt. So wertvoll theoretische Betrachtungen über den Staubabscheidungsmechanismus, z. B. für das Auffinden von neuen, besseren Filtermaterialien sind, so wird man für die praktische Beurteilung der Filter sich doch an die direkten Messungen der Filterwirkung unter wirklichkeitsnahen Bedingungen halten und diese der Beurteilung zugrunde legen. Das ist um so mehr der Fall, als es bis heute noch nicht möglich gewesen ist, alle für die Staubabscheidung wichtigen physikalischen Vorgänge quantitativ zu erfassen.

Die Bestimmung des Luftwiderstandes der Filterstoffe erfolgte gelegentlich der Messung der Staubbindung mit der in Abb. 24 wiedergegebenen Apparatur. Mit dieser Vorrichtung konnte der „spezifische Luftwiderstand", d. h. der Widerstand der Flächeneinheit des betreffenden Filtermaterials ermittelt werden. Für die praktische Beurteilung der Maske kommt es jedoch auf diese Größe weniger an als auf den Widerstand, den die Maske als Ganzes bietet. Ein hoher spezifischer Widerstand des Filtermaterials kann durch entsprechend große Ausdehnung der Filterfläche völlig ausgeglichen werden. Zur Untersuchung des Widerstandes, den die Maske als Ganzes bietet, wurde diese einem Modellkopf aufgesetzt, durch dessen Mund ein Luftstrom gesaugt wurde, der bis auf 150 Liter pro Minute gesteigert werden konnte. Aus dem Innenraum der Maske wurde ein Röhrchen zu einem Wassermanometer geführt, das es gestattete, den Druck abzulesen.

b) Ergebnisse der Untersuchung.

Die einfachsten im Gebrauch befindlichen Maskenformen sind Atemschützer, die so gebaut sind, daß die gesamte Oberfläche der Maske als Filter

wirksam ist. Als Filtermaterial kommt hierfür Schwammgummi in Frage. Die Masken werden durch Bänder am Kopf festgehalten und tragen zum Teil Metallbügel zur Versteifung. Ein Beispiel bringt Abb. 25. Bei allen Masken dieser Art hat die als Filter wirkende Schwammgummischicht ungefähr eine Dicke von 1 cm, die Porenweite des Schwammgummis wechselt, liegt aber in der Regel zwischen 0,5 und 1,5 mm. Der Atemwiderstand, den derartige Masken bieten, ist sehr gering. Bei einem Luftdurchgang von 150 Liter pro Minute fanden wir Werte zwischen 5 und 10 mm H_2O. Es sind das die niedrigsten Werte, die überhaupt bei irgendwelchen Atemschützern auftreten. Der geringe Widerstand, das geringe Gewicht der Maske, der bequeme Sitz und nicht zuletzt der geringe Preis sind wohl der Grund dafür, daß diese einfachen Atemschützer aus Schwammgummi auch heute noch viel getragen werden.

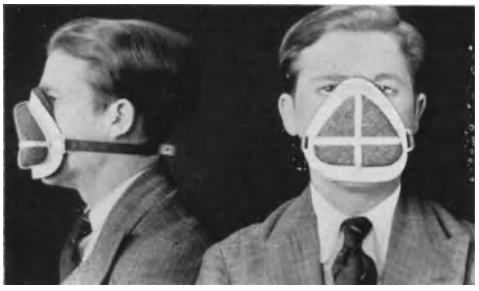


Abb. 25. Atemschützer aus Gummischwamm, Filterleistung ungenügend.

Tabelle 16. Material: Schwammgummi etwa 1 cm stark.

		Konzentration des Staubes in 1000/ccm	Filterleistung in %	
			Einzelwert	Durchschnitt
1	Neu, feucht	4,9	3,8	5,9
		5,5	3,7	
		3,9	9,2	
		3,6	7,1	
3	Neu, feucht	7,3	34,9	24,9
		8,1	17,1	
		7,5	29,7	
		5,9	18,1	
2	Alt, feucht	3,0	9,7	8,0
		5,7	6,0	
		5,7	11,0	
		2,7	5,4	
4	Alt, feucht	5,1	21,0	21,2
		5,8	22,0	
		6,1	25,0	
		4,7	16,8	
5	Neu, trocken	4,1	34,4	41,6
		4,5	39,5	
		3,9	53,2	
		4,4	39,4	
6	Der gleiche Schwamm wie Nr. 5, aber feucht . .	6,6	24,3	12,2
		8,1	7,2	
		9,1	15,4	
		6,0	1,8	

Wir führten eine große Anzahl von Filtermessungen an Schwammgummi verschiedener Herkunft und verschiedener Porenweite durch und fanden hier im einzelnen etwas wechselnde Werte. Einige Beispiele davon bringt Tabelle 16.

Auffallend ist, daß bei völlig fabrikneuem, trockenem Schwammgummi, der noch nie benetzt war, die Staubbindung verhältnismäßig am besten ist. In einzelnen Fällen fanden wir hier Werte von mehr als 40%. Da man früher annahm, daß feuchter Schwammgummi Staub besser zurückhält als trockener, so wurde bisher von den Herstellerfirmen meist vorgeschrieben, die Schwammgummimasken anzufeuchten. Unsere Messungen zeigen, daß diese Annahme durchaus falsch ist. Durch Anfeuchten wird die Filterwirkung nicht verbessert, sondern beträchtlich herabgesetzt. Die Filterwirkung feuchter Masken ist so gering, daß selten mehr als 20% eines Staubes von 1 μ Korngröße zurückgehalten

werden. Die mineralogische Zusammensetzung des Staubes spielt dabei keine grundsätzliche Rolle.

Neuerdings wird unter dem Eindruck der von uns durchgeführten Messungen von den Herstellerfirmen vielfach die Vorschrift des Anfeuchtens fallengelassen und empfohlen, die Masken trocken zu benützen. Der Vorteil, der hierdurch erreicht werden kann, ist nur gering. Einmal ist auch die maximal erreichbare Staubbindung von etwa 40% noch viel zu niedrig. Außerdem kann nur ganz kurze Zeit mit einem solchen Wert gerechnet werden. Durch die Ausatmungsluft werden die Masken schon nach kurzer Zeit so stark angefeuchtet, daß wiederum nur die Werte zugrunde gelegt werden können, die für feuchten Schwammgummi gelten. Der Einbau eines Ausatmungsventils, wie er vorgenommen worden ist, kann hieran nur wenig ändern, da der Widerstand, den die Maskenfläche dem Ausatmungsstrom entgegensetzt, so gering ist, daß stets nur ein Teil der Ausatmungsluft durch das Ventil, der Rest aber durch die Maskenfläche austritt. Eine allmähliche Befeuchtung des Filters ist daher nicht zu vermeiden.

Der Befund, daß feuchter Schwammgummi Staub noch schlechter bindet als trockener, scheint grundsätzlich wichtig für das Verständnis der Staubfilterung überhaupt. Der Weg, den die Luft durch den Schwammgummi nimmt, bildet eine Aneinanderreihung mehr oder weniger kugelförmiger Hohlräume, deren Durchmesser bei 1 mm liegt. Vergegenwärtigen wir uns, daß die Staubteilchen eine Größe von 1—2 tausendstel Millimeter haben, so ist es nicht verwunderlich, daß die meisten von ihnen das Filter ungehindert passieren. Bestimmend für den Grad der Staubbindung dürfte sein, ob die Teilchen, die infolge Ausschleuderung durch Wirbelbildung in den einzelnen Räumen die Wand berühren, an dieser festgehalten werden. Eine Benetzung der Wand fördert offenbar dieses Festhalten nicht, sondern erschwert es. Die Oberfläche des trockenen Gummis weist kleinste Unregelmäßigkeiten und Rauhigkeiten auf, an denen Teilchen, die in Berührung mit der Wand geraten, leicht hängenbleiben können. Bei dem feuchten Schwammgummi sind die kleinsten Unebenheiten durch Wasser ausgefüllt; an die Stelle der rauhen Gummifläche ist eine glatte Wasser-Luftgrenzfläche getreten. Die lebendige Energie, welche den Staubteilchen durch die Wirbelung erteilt wird, reicht offenbar nicht aus, um die Wasseroberfläche zu durchschlagen. Ein Klebenbleiben an der feuchten Oberfläche kann aber erst dann eintreten, wenn die lebendige Energie der Staubteilchen groß genug ist, um die Oberflächenspannung an der Wasser-Luftgrenzfläche zu überwinden.

Die Richtigkeit dieser Auffassung wurde durch folgende Versuche gestützt. Eine Schwammgummiplatte wurde mit einer stark klebenden Mischung, wie sie z. B. als Fliegenleim Verwendung findet, getränkt. Es zeigte sich, daß die Staubbindung hierdurch nicht verbessert wurde. Es kommt also für die Staubbindung in derartigen Fällen nicht, wie man leicht vermuten könnte, darauf an, daß Staub auf eine stark klebende Oberfläche gebracht wird, sondern es kommt darauf an, daß der Staub in der Lage ist, die Oberfläche zu durchschlagen. Wurden Schwammgummiplatten mit Flüssigkeiten niedriger Oberflächenspannung, z. B. Benzol, Alkohol, Äther u. dgl. getränkt, so war die Staubbindung nicht nur besser als bei Schwammgummi, der mit Wasser befeuchtet war, sondern auch besser als bei trockenem Schwammgummi. Es wurden hierbei Staubbindungswerte

bis zu 60% erreicht. Leider sind diese Fragen vorläufig nur von theoretischer Bedeutung, da ein für den praktischen Gebrauch geeignetes Tränkungsmittel nicht zur Verfügung steht.

Auf Grund der Feststellung, daß für die Staubbindung in feuchtem Schwammgummi die lebendige Kraft der wirbelnden Teilchen eine Rolle spielen muß, läßt sich von vornherein vermuten, daß die Filterleistung stark von der Teilchengröße abhängig sein muß. Um diese Abhängigkeit festzustellen, verwandten wir Staub, der Korngrößen von 0,5—16 μ enthielt. Wir bestimmten durch Auszählen im Mikroskop die Zahl der Teilchen der einzelnen Größenordnungen vor und nach der Passage durch das Filter. In Tabelle 17 sind die Ergebnisse der Messungen an vier Schwammgummimasken wiedergegeben.

Tabelle 17.

Masken	Korngrößen μ					
	0,5	0,5–1	1–2	2–4	4–8	8–16
I.						
Vorher in %	29	29,5	27,0	9,5	3,5	1,0
Nachher in %	41	41,0	15,8	2,5	0,25	—
Filterleistung in % .	0	0	56	75	95	100
II.						
Vorher in %	26	33,0	27,0	10,0	3,0	1,0
Nachher in %	34	39,5	23,5	2,5	0,5	—
Filterleistung in % .	0	1	28	73	90	100
III.						
Vorher in %	32	38,0	21,0	5,3	3,5	0,25
Nachher in %	47	40,5	10,5	1,75	—	—
Filterleistung in % .	0	28	69	78	100	100
IV.						
Vorher in %	35	40	17,5	5,0	1,5	0,5
Nachher in %	42	41	15,0	2,0	0,25	—
Filterleistung in % .	12	24	50	73	87	100
Durchschnitt I—IV	3	13	51	75	93	100

Für jede Teilchengröße ist der prozentuale Anteil der einzelnen Korngrößen vor und nach der Passage durch das Filter angegeben. Dann ist unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die gesamte Staubkonzentration hinter dem Filter um den Betrag der absorbierten Menge kleiner ist als vor dem Filter, für jede einzelne Korngröße berechnet, wieviel Prozent zurückgehalten werden. Diese Werte sind unter der Bezeichnung „Filterwirkung in Prozent" in die Tabelle eingetragen. Zuletzt ist ein Durchschnitt der bei den vier Masken erhaltenen Werte berechnet worden. Die Durchschnittszahlen zeigen, daß von den Teilchen bis zur Größe von 1 μ nur verschwindend wenig festgehalten werden. Bereits bei der Größenordnung 1—2 μ ist der Anteil jedoch beträchtlich größer. Wenn sich in der Tabelle für die Größenordnung 8—16 μ sogar eine 100%ige Absorption ergibt, so darf dieser Befund nur vorsichtig ausgewertet werden, da die Menge so großer Teilchen in dem verwendeten Staub nur sehr gering war.

Für die praktische Verwendung der Schwammgummimasken müssen wir davon ausgehen, daß in den Betrieben, in denen mineralischer Staub durch die Maske zurückgehalten werden soll, Korngrößen von 0,5—3 μ die Hauptrolle spielen. Größere Teilchen erhalten sich nur unter besonderen Bedingungen schwebend und gelangen, wenn sie eingeatmet werden, kaum bis in die Lungenalveolen. Für alle diese Betriebe, vor allem für *solche Betriebe,* in denen *Silicosegefahr besteht,* müssen daher *Schwammgummimasken als unbrauchbar abgelehnt werden.* Schwammgummimasken können möglicherweise einen genügenden Schutz bieten, wenn es sich um Staubsorten handelt, deren Korngröße 10 μ nicht unterschreitet. Derartige Verhältnisse können z. B. bei organischen

Staubsorten gegeben sein. Da jedoch in diesem Falle das spezifische Gewicht, die Form der Staubkörnchen und ähnliche Faktoren eine große Rolle spielen, so sind Spezialuntersuchungen für den einzelnen Fall notwendig.

Um die Filterwirkung der Schwammgummimaske zu erhöhen, hat man in die Maske eine Einlage aus einer fließpapierähnlichen Pappe eingesetzt. Bei Verwendung dieses Einsatzes wirkt der Schwammgummi nur noch als Vorfilter zum Abfangen der gröberen Teilchen, während die feineren Teilchen in dem Filtereinsatz haften bleiben sollen. Tatsächlich wird durch diese Maßnahme eine wesentliche Verbesserung der Filterwirkung erreicht. Wir fanden bei der Untersuchung des Materials, aus dem der Einsatz gefertigt wird, eine Staubbindung von 76%. Die Masken wären also, entsprechend der oben angegebenen Einteilung, als „bedingt brauchbar" anzusehen. Durch den Einsatz wird jedoch der Atemwiderstand der Maske wesentlich erhöht. Wir fanden bei einer solchen Maske einen Widerstand von 67 mm, bei einem Luftdurchgang von 150 Litern pro Minute. Die Maske ist daher nach unseren Erfahrungen für schwere Arbeit nicht mehr brauchbar. Ein weiterer Nachteil, der im praktischen Gebrauch eine Rolle spielen dürfte, besteht darin, daß beim längeren Tragen die fließpapierartige Filtermasse sich mit Wasser vollsaugt. Hierdurch fallen allmählich immer größere Teile für den Luftdurchgang aus, so daß der Atemwiderstand stetig ansteigt.



Abb. 26. Einsatzmaske.

Die große Mehrzahl aller als Staubschützer verwendeten Masken besteht aus einem Maskenkörper, der aus einem luftundurchlässigen Material gefertigt ist, in das Filter verschiedener Größen und verschiedenen Materials eingesetzt werden. Der Maskenkörper ist entweder aus Metall oder aus einem nachgiebigen Material wie Gummi oder imprägnierter Leinwand hergestellt (s. Abb. 26). Die starren Masken bieten den Vorteil, daß auch bei verhältnismäßig schwerem Filter ein Hin- und Herpendeln des Filtereinsatzes, das namentlich bei schwerer Arbeit lästig werden kann, vermieden wird. Sie haben den Nachteil, daß besondere Dichtungseinlagen (meist ein luftgefüllter Gummischlauch) notwendig sind, um den Lufteintritt an den Rändern der Maske zu verhindern.

Den wichtigsten Teil dieser Masken bilden die einzusetzenden Filter, die maßgebend sind nicht nur für die Güte der Staubabscheidung, sondern auch für die Größe des Atemwiderstandes. Die Filterfläche ist meist rund und hat einen Durchmesser von 6—8 cm. Als Filtermaterial findet seit jeher *Watte* vielfach Verwendung. Die Wirksamkeit von Wattefiltern in bezug auf die Staubbindung ist je nach der Dicke der Watteschicht und dem Grad der Kompression der Wattefasern recht verschieden. Grundbedingung ist, daß für die Masken Watteschеiben verwendet werden, die genau in die Filterbüchse hineinpassen. Im praktischen Betrieb sieht man häufig, daß nicht passende Einlagen oder beliebig zusammengeknüllte Wattestücke Verwendung finden. Es liegt auf der Hand, daß solche Wattefilter wertlos sind, da die Luft durch die Zwischenräume ungefiltert hindurchgeht.

Die in Tabelle 18 niedergelegten Zahlen beziehen sich ausschließlich auf fabrikneue, für die Verwendung in Staubmasken gelieferte Wattefiltereinlagen. Der große Unterschied zwischen den einzelnen Filtern ist vor allem bedingt durch die verschiedene Dicke.

Nr. 6 und 7 der Tabelle beziehen sich auf ein Wattefilter aus nicht entfetteter Watte. Offenbar haftet an der leicht fettigen Oberfläche der Staub besser als an der gereinigten Wattefaser, so daß hier eine Staubbindung von etwa 70% erreicht wird. Bei Verdoppelung der Schicht werden sogar 85% erreicht. Leidlich hohe Werte für die Staubbindung zeigt auch ein mit Öl getränktes Wattefilter, das nicht aus Baumwolle, sondern aus Kunstseidefasern besteht, die feiner sind als Baumwollfasern.

Tabelle 18. Filtermaterial: Watte.

		Filterleistung in %		Widerstand bei 150 l/min mm H_2O
		Einzelwert	Durchschnittswert	
1	Einfaches Wattefilter . . .	38 26 39 32 31	33	~ 30
2	Wie 1, aber durch mehrstündiges Tragen angefeuchtet	43 28 44	38	~ 45
3	Wie 1, aber stark eingestaubt	43 18 21 40	30	—
4	Wattefilter, dichter als 1 .	49 34 53	44	~ 40
5	Wie 4, aber doppelte Schicht	66 68 61 61	64	~ 80
6	Nicht entfettete Watte . .	71 63 73 78	71	40
7	Wie 6, aber doppelte Schicht	87 82 87 84	85	84
8	Kunstseidenfilter, ölgetränkt	61 60 60 66 51	59	34

In die Tabelle eingetragen sind weiterhin die Zahlen für den Atemwiderstand der Maske bei einem Luftdurchgang von 150 Litern pro Minute. Die Zahlen zeigen, daß der besseren Filterwirkung im allgemeinen der höhere Widerstand entspricht. Ein einfaches, nicht entfettetes Wattefilter (Nr. 6 der Tabelle 18), das man nach dem Staubbindungsvermögen als „bedingt brauchbar" bezeichnen könnte, hat bereits einen Widerstand von 40 mm H_2O und liegt damit schon über dem für schwerste Arbeit zulässigen Maximum. Der Widerstand eines doppelten Wattefilters ist bereits viel zu groß für schwere Arbeit. Günstiger ist das Verhältnis zwischen Staubbindung und Widerstand bei dem Kunstseidefilter.

Wattefilter haben den Nachteil, daß ihr Widerstand bei starker Verstaubung verhältnismäßig rasch zunimmt. Die Filter müssen daher oft ausgewechselt, oder es muß ihre obere Schicht entfernt werden. Um das zu ermöglichen, sind neuerdings bei gewissen Maskenformen mehrere Lagen von Gaze angebracht, die in bestimmten Zeitabständen entfernt werden müssen. Die Gazelagen haben auf die Filterung des feinen Staubes an sich wenig Einfluß, halten aber den groben

Staub recht gut zurück und verhindern dadurch die rasche Verstaubung der eigentlichen Filterschicht. Bei einer derartigen Maske (Nr. 8 der Tabelle 18) fanden wir nach einer Tragezeit unter Tage von 5 Stunden, in welcher Zeit von den 6 Deckblättern allmählich 5 entfernt wurden, den Widerstand auf 51 mm, die Filterfähigkeit auf 65,6% angewachsen. Waren die Deckblätter nicht entfernt, so stieg in der gleichen Zeit der Widerstand auf 65 mm, die Filterung auf 66,6%. Das Auswechseln bzw. Entfernen von Filtern oder von Teilen der Filter bringt namentlich für die „rauhen Betriebe", wie Bergbau usw., den Nachteil mit sich, daß der Arbeiter die zarten Filterplatten öfters anfassen muß. Die Folge davon ist, daß sie sehr oft beschädigt oder unsachgemäß in die Filterbüchse eingelegt werden.

Tabelle 19. Filtermaterial: Naturschwamm.

		Konzentration des Staubes in 1000/ccm	Filterleistung in %	
			Einzelwert	Durchschnittswert
1	a) Trocken	8,2	44	
		6,1	39	44
		6,7	50	
	b) Feucht	6,3	40	
		8,1	38	39
		6,8	41	
		9,9	36	
2	a) Trocken	4,7	81	
		4,7	70	79
		5,5	85	
		5,9	82	
	b) Feucht	9,3	40	
		8,9	45	38
		7,5	34	
		7,1	35	
3	a) Trocken	4,2	62	
		3,8	53	54
		4,4	48	
	b) Feucht	8,7	29	
		10,0	29	24
		6,4	20	
		8,2	18	
4	Scheibe trocken	7,6	50	
		3,0	46	39
		2,6	26	
		2,1	35	
5	Wie 4, aber doppelt	2,3	64	
		2,7	37	54
		4,7	63	
		2,6	52	
6	Wie 4, aber feucht	3,5	0	
		5,3	18	13
		2,9	22	
7	Wie 5, aber feucht	2,9	10	
		2,4	29	
		2,2	28	24
		4,5	21	
		5,8	32	

Zusammenfassend können wir feststellen, daß sich mit Hilfe von Watte und ähnlichem Material eine zur Not genügende Staubbindung erreichen läßt. Die Höhe des Widerstandes und die Empfindlichkeit der Filter macht sie jedoch ungeeignet für schwerste Arbeit und wenig geeignet für „rauhe" Betriebe.

Die große Empfindlichkeit der Wattefilter hat den Anstoß gegeben, nach anderen Filtermaterialien zu suchen. Als solches kommt z. B. *Naturschwamm* in Frage. Als Filter wird ein in einem Beutel von durchlässigem Stoff eingenähter Schwamm benutzt, der in trockenem Zustand annähernd scheibenförmig ist und eine Dicke von 2—3 cm hat. Diese Schwämme werden so fest in den Maskenkörper eingesetzt, daß sie beim Feuchtwerden nur wenig quellen können.

Da gewöhnlicher Naturschwamm in seiner Beschaffenheit stark wechselt und meist ungleichmäßig verteilte größere Löcher aufweist, so wird von anderen Firmen ein besonders gleichmäßiger feinporiger Schwamm bevorzugt und in runden, etwa $^1/_2$ cm stark geschnittenen Scheiben verwendet. Dieses Material ist makroskopisch einigermaßen gleichmäßig und kann in die gleichen Filterbüchsen eingelegt werden wie die besprochenen Wattefilter. Tabelle 19 bringt

die Ergebnisse von Messungen des Staubbindungsvermögens bei verschiedenen Schwammfiltern.

Nr. 1—3 sind in Beutel eingenähte Naturschwämme, Nr. 4—7 die erwähnten Scheiben. Wir machen zunächst wieder die gleiche Beobachtung wie bei Gummischwamm, daß nämlich die Staubbindung in trockenem Material wesentlich besser ist als in feuchtem. Die Gründe dürften die gleichen sein wie beim Schwammgummi. Durch die Benetzung werden die feinen Rauhigkeiten, an denen der Staub haften bleibt, mit einer glatten Oberfläche überzogen und daher als Staubfänger unwirksam. Leider kommt bei der Mehrzahl der gebräuchlichen Maskenkonstruktionen nur der für feuchte Schwämme geltende Wert praktisch in Frage. Wir konnten uns davon überzeugen, daß bei Pendelatmung selbst dann, wenn der Schwamm völlig trocken in die Maske eingesetzt wird, nach längstens 1 Stunde schwerer Arbeit die Anfeuchtung durch die Ausatmungsluft so weit fortgeschritten ist, daß die Staubbindung auf den in der Tabelle für feuchte Schwämme angegebenen Wert absinkt. Der Atemwiderstand ist bei Naturschwammasken verhältnismäßig sehr gering. Er liegt bei trockenen Schwämmen etwa bei 15—17 mm bei 150 Liter/Minute Luftdurchgang und steigt mit wachsender Anfeuchtung und Verstaubung bis auf etwa 30—40 mm an.

Wird bei Naturschwammasken durch die Anbringung von Ausatmungsventilen und Atemrückschlagklappen (Einatmungsventilen) der Ausatmungsluftstrom verhindert, durch den Schwamm hindurchzufließen, so wird zwar ein Feuchtwerden des Schwammes nicht völlig vermieden, jedoch so stark verlangsamt, daß im Laufe einer Schicht die Herabsetzung der Filterfähigkeit in mäßigen Grenzen bleibt. Die gleichzeitig meist stattfindende Verstaubung des Filters erhöht bei geringer Steigerung des Atemwiderstandes die Filterwirkung unter Umständen so stark, daß der verschlechternde Einfluß der geringen Anfeuchtung praktisch hierdurch ausgeglichen werden kann. Masken dieser Art, die mit sorgfältig geschnittenen und verhältnismäßig dichten Naturschwämmen ausgerüstet sind, haben daher praktisch eine Filterwirkung von etwa 60%. Je nach den Tragebedingungen wird man mit Schwankungen zwischen 50 und 70% rechnen müssen. Man kann derartige Masken, die sich durch einen vergleichsweise recht niedrigen Atemwiderstand von etwa 17—25 mm H_2O auszeichnen, wohl zu den „bedingt brauchbaren" rechnen.

Infolge der Ungleichmäßigkeit des Materials finden sich bei Verwendung von Naturschwamm verhältnismäßig viel größere Unregelmäßigkeiten der Staubbindung als bei Verwendung der gleichmäßigeren Watte. Fehlen sicher wirkende Atemrückschlagklappen, so müssen Naturschwammfilter als ungenügend bezeichnet werden.

Die Abhängigkeit der Filterwirkung von der Teilchengröße des Staubes ist ähnlich wie bei Schwammgummi. Naturschwammasken können daher wegen ihres geringen Widerstandes dort empfohlen werden, wo Staubsorten bekämpft werden, deren Teilchengrößen nicht unter 10—20 μ herunterreichen.

Die verhältnismäßig gute Filterwirkung von Watte legt den Gedanken nahe, faserige Stoffe noch dichteren Gefüges und festerer Beschaffenheit für Filterzwecke zu verwenden. Verwirklicht wird dieser Gedanke in den Filtern, die aus einer fließpapier- oder filtrierpapierähnlichen Masse bestehen. Dichtes Filtrierpapier wird für gravimetrische Staubbestimmungen von jeher verwendet, um Staub quantitativ oder nahezu quantitativ abzufangen. Derartige Papiere

haben jedoch einen viel zu hohen Luftwiderstand, um ohne weiteres als Filter für Staubmasken dienen zu können.

Bei Besprechung der Schwammgummimasken wurde bereits eine Einlage aus einem dicken, fließpapierähnlichen Material erwähnt, die eine verhältnismäßig hohe Staubbindung ermöglicht. Aus dem gleichen Material werden auch Filterplatten hergestellt, die zum Einsatz in Masken mit Filterbüchsen (Abb. 26) dienen. Je nach der Dichte der verwendeten Fließpappe fanden wir bei derartigen Filterplatten (s. Tabelle 20) Staubbindungswerte von 71, 77 bzw. 90%. Nach ihrer Staubbindung wäre also die erste und zweite Sorte als „bedingt brauchbar", die dritte als „gut" zu bezeichnen. Da jedoch der Unterschied in der Staubbindung zwischen den drei Sorten allein durch die Dichte der Fließpappe bedingt war, so wuchs auch der Widerstand entsprechend dem Staubbindungsvermögen. Wir fanden bei einem Durchgang von 150 Litern pro Minute 60, 120 bzw. 215 mm H_2O. Infolge des hohen Widerstandes der Fließpappe ist also bereits die erste Sorte mit dem relativ geringsten Staubbindungsvermögen für schwere Arbeit nicht mehr brauchbar. Die Sorten II und III kommen wegen allzu hohen Widerstandes auch für leichtere Arbeit nicht in Frage.

Tabelle 20. Material: Fließpappe, Fließpapier u. dgl.

		Filterleistung in %		Widerstand mm H_2O
		Einzelwerte	Durchschnittswerte	
1	Fließpappe I Scheibe	66 68 73 77	71	60
2	Fließpappe II Scheibe	74 79 79 76	77	120
3	Fließpappe III Scheibe	91 88 91 88	90	215
4	Fließpappebalgen a). .	83 79 85 83	82	46
	b). .	92 96 94 90	93	105
	c). .	91 91 90 88 91	90	46
5	Kammerfilter	97 98 96 97 98	97	65

Aus diesem Verhalten ergab sich für den Maskenkonstrukteur die Notwendigkeit, den Widerstand herabzusetzen, was unter Beibehaltung des Filtermaterials nur durch Vergrößerung der Filteroberfläche geschehen konnte. In Filterbüchsen der Art, wie Abb. 26 zeigt, können ziehharmonikaartig gefaltete Filter aus Fließpapier eingesetzt werden, die eine wesentlich größere Oberfläche und entsprechend geringeren Widerstand haben als die einfachen Platten. Wir fanden bei derartigen Anordnungen bei einem Widerstand von 46 mm H_2O eine Filterleistung von 82 bzw. 90%. Die Herabsetzung des Widerstandes bei dieser Anordnung genügt also noch nicht ganz, um die Masken für ausgesprochen schwere Arbeit verwendbar zu machen. Die Maske ist aber als geeignetes Schutzmittel für Staubbetriebe anzusehen, in denen keine Schwerarbeit zu leisten ist. Dichteres Filtermaterial (4b) führt zu einer Erhöhung des Widerstandes ohne wesentliche Verbesserung der Filterleistung.

Eine weitere Erhöhung der Filterwirkung läßt sich dadurch erreichen, daß dem Balgenfilter ein Vorfilter beigegeben wird, welches aus Watte oder Schwammgummi besteht. Man erreicht hierdurch den Vorteil, das Vorfilter, welches die groben Staubteilchen auffängt, auswechseln zu können und vermeidet ein allzugroßes Anwachsen des Widerstandes im eigentlichen Filter bei zunehmender Verschmutzung. Zu beachten ist dabei allerdings, daß ein direktes Aufliegen von Watte auf der Fließpappe vermieden werden muß, da sonst deren Widerstand unverhältnismäßig stark erhöht wird.

Bei einer anderen Konstruktion (Kammerfilter) wird eine Kammer mit mehrfach stark eingezogenen Wänden unter Vermeidung jeder Faltung, die leicht zu Brüchen führt, aus Filtrierpapier hergestellt und mit einem Vorfilter aus Watte versehen. Das ganze ist in eine Patrone aus Leichtmetall (s. Abb. 27) eingefügt, die in eine Gummimaske oder Halbmaske ebenso eingeschraubt wird, wie das bei den deutschen Gasmasken des Weltkrieges der Fall war. Die Absorptionsleistung dieser Filter liegt nach unseren Messungen bei 90—97% und ist damit als „gut" zu bezeichnen. Zu einem ähnlichen Urteil gelangten kürzlich KRANENBURG, GROENEVELD und BOERMA, die für Quarzstaub gravimetrisch eine Filterleistung von 99,88% feststellten. Ein Nachteil auch dieser Konstruktion ist der hohe Atemwiderstand (65—75 mm H_2O), welcher die Patrone für schwere Arbeit ungeeignet erscheinen läßt. Auch das Hin- und Herpendeln der Filterpatrone bei schnellen Bewegungen ist ein Nachteil. Für alle Zwecke, wo diese Nachteile nicht stören, also dort, wo nur leichtere körperliche Arbeit in Frage kommt, wo aber eine möglichst quantitative Staubfilterung notwendig ist, wie das z. B. in der chemischen Industrie bei Einwirkung von Metallrauchen u. dgl. der Fall ist, genügt diese Maske allen zu stellenden Anforderungen.

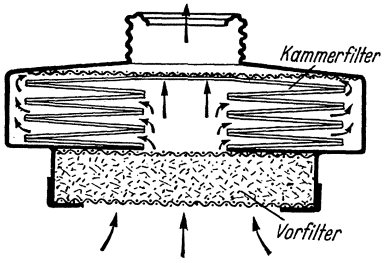


Abb. 27. Kammerfilter mit Vorfilter.

Eine amerikanische Maskenfirma, deren Produkte aber auch im außerdeutschen Europa weit verbreitet sind, benutzt als Filter eine Sorte Filtrierpapier, die sich durch so geringen Luftwiderstand auszeichnet, daß trotz der nur 160 qcm großen Filterfläche bei einem Luftdurchgang von 150 Liter/Minute ein Widerstand von nur 30 mm H_2O resultiert. Das Filterpapier ist mit einem Mittel getränkt, dessen Natur von der Firma nicht angegeben wird. Durch diese Tränkung wird erreicht, daß trotz des geringen Widerstandes eine Staubfilterung von 85% vorhanden ist. Die Ermittlung dieser Werte erfolgt mit unserer Meßeinrichtung (KAUFMANN). Das Tränkungsmittel scheint stark hygroskopisch zu sein. Die Folge davon ist beim Tragen ein Anstieg der Filterwirkung aber auch eine recht schnelle Zunahme des Atemwiderstandes.

Fließpapier, Fließpappe und ähnliche Materialien haben den Nachteil geringer Zerreißfestigkeit. Sie müssen daher in Patronen eingeschlossen werden. Wesentlich widerstandsfähiger sind Baumwoll- oder Wollgewebe. Die Filterleistung ist dabei wesentlich von der Webart und der Dicke des Stoffes abhängig. In Tabelle 21 sind Messungen zusammengestellt, die an einer Reihe von Stoffarten ausgeführt worden sind.

Als besonders hoch erweist sich die Staubbindung einmal bei sehr dicken Friesstoffen (Nr. 4), andererseits bei sehr dicht gewebtem Köper (Nr. 6—8 der Tabelle 21). Je stärker die Verfilzung der Fasern ist, ist ceteris paribus die Staubbindung. Sie wird daher durch Appretur verschlechtert, durch Waschen des Stoffes verbessert (Nr. 2 und 7 der Tabelle 21). Für die Verwendung in Staubmasken scheint der dichte und gegen mechanische Beanspruchung widerstandsfähige Köper geeigneter als die schweren, aber wenig resistenten Friesstoffe. Die Filterwirkung, die mit derben, gewaschenen Köperstoffen erreicht werden kann, beträgt 85—92%, ist also von der gleichen Größenordnung wie bei Filtrierpapier und muß für die Verwendung in Staubmasken gemäß unserer oben gegebenen Einteilung als „gut" bezeichnet werden.

Tabelle 21. Filtermaterial: Gewebe.

		Filterleistung in %	
		Einzelwerte	Durchschnittswerte
1	Baumwollflanell, leicht . . .	42 42 39	41
2	Baumwollflanell, gewaschen .	59 62 51	57
3	Baumwollflanell, etwas schwerer	67 61 48 56	58
4	Baumwollfries	73 77 75 84	77
5	Köper, leicht	69 64 69	67
6	Köper, schwer	79 79 74 74	76
7	Köper, schwer, gewaschen . .	91 93 90	92
8	Köper, schwer, gefärbt . . .	84 86 84	85

Die Schwierigkeit besteht wiederum darin, daß der spezifische Luftwiderstand dieser Stoffe recht hoch ist und um so mehr steigt, je dichter das Gewebe ist. Eine Konstruktion korrigiert diesen Nachteil durch eine sehr starke Vergrößerung der Filterfläche. Die vergrößerte Filterfläche hat die Form eines Schlauches erhalten, der vom Mundteil der Halbmaske ausgeht, beiderseits neben dem Kopf nach hinten verläuft und an der Bebänderung der Maske am Hinterkopf befestigt ist (Abb. 28). Die Vergrößerung der Filterfläche ist so beträchtlich, daß bei einem Luftdurchgang von 150 Liter pro Minute ein Atemwiderstand von nur 26 mm H_2O auftritt. Die Maske kann daher auch bei schwerster Arbeit getragen werden. Der Schlauch liegt fast völlig außerhalb des Gesichtsfeldes. Sein an sich geringes Gewicht wird zum Teil vom Hinterkopf getragen und behindert daher auch bei schnellen Bewegungen kaum. Eine Vergrößerung des

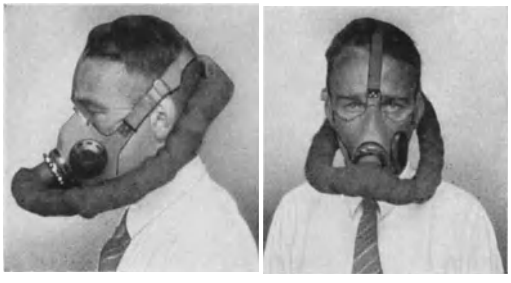


Abb. 28. Schlauchfilter.

Totraumes ist dadurch vermieden, daß in den Mundteil ein Einatmungsventil eingesetzt ist, welches das Zurücktreten von Ausatmungsluft in den Schlauch unmöglich macht. Die Ausatmung erfolgt wie bei anderen Maskenkonstruktionen durch ein seitlich angebrachtes Ausatmungsventil.

Tabelle 22.

Staubgehalt g	Widerstand mm H_2O	
	Kammerfilter	Schlauchfilter
0	63	9,0
0,5	70	9,5
1,0	74	10,0
1,5	78	10,5
2,0	81	11,0
2,5	83	11,5

Recht günstig verhält sich das Schlauchfilter bei wachsender Verstaubung. Während die im Betrieb oft eintretende geringe Befeuchtung ebenso wie beginnende Verstaubung zu einer Verbesserung der Filterleistung führt, steigt der Widerstand nur sehr langsam an. Die folgende Tabelle 22 stellt die Widerstandswerte des Kammerfilters und des Schlauchfilters bei zunehmendem Staubgehalt gegenüber. Die Widerstandswerte der Tabelle 22 beziehen sich nur auf die Filteraggregate, da nur diese ihren Widerstand ändern.

Der Gedanke, große Stoffflächen für die Filterung zu verwenden, wurde bereits früher dadurch verwirklicht, daß an die Maske ein Sack angehängt wurde, der etwa die Form eines Bartes hatte. Derartige Masken fanden wir zur Zeit in Deutschland nicht in Gebrauch, trotzdem sie früher nicht ungünstig beurteilt wurden. Im Ausland, namentlich in Amerika werden sie noch benutzt und günstig beurteilt. Nach DRINKER liegt die Filterwirkung für Quarzstaub zwischen 94 und 98%. Der Widerstand betrug bei einer Luftgeschwindigkeit von 28,3 Liter pro Minute anfangs nur 2,5 mm Wassersäule und stieg in dem $2^1/_2$ Stunden dauernden Versuch bis auf 5,75 mm. Nach diesen Angaben scheint der Anfangswiderstand sogar noch geringer zu sein als bei dem deutschen Schlauchfilter. Der Nachteil besteht darin, daß der auf die Brust herabhängende Sack den Arbeiter stark behindert, ein Nachteil, der bei der Filterschlauchkonstruktion vermieden wurde.

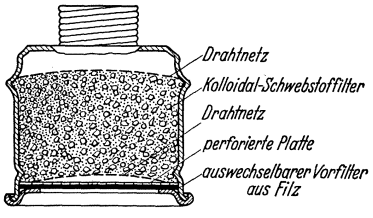


Abb. 29.
Holländisches Rauch- und Nebelfilter.

Einen grundsätzlich anderen Weg zur Staubfilterung beschreiten die Masken, bei denen ein sog. *Raschigfilter* Verwendung findet. Die eingeatmete Luft passiert hier eine 5 cm dicke Lage, die aus kurzen Stückchen kleiner, etwa 3 mm im Durchmesser messender Celluloidröhrchen besteht. Die Röhrchen sind mit Öl benetzt. Die Filterung erfolgt dadurch, daß der Luftstrom beim Durchtritt durch die regellos liegenden Rohrstückchen häufig abgelenkt wird, so daß ein beträchtlicher Teil des Staubes auf den geölten Flächen hängen bleibt. Bei wiederholten Messungen derartiger Filter konnten wir bei beträchtlichen Streuungen Filterleistungen von 60—74% feststellen. Da der Widerstand dieser Masken je nach dem Querschnitt des Einsatzes nur 9—30 mm beträgt, so sind derartige Masken auch für schwere Arbeit als „bedingt brauchbar" anzusehen. Bei einer Schichtdicke von 3,7 cm sank die Filterleistung auf 54%. Die Füllung der Filterbüchsen muß nach der Schicht herausgenommen, gereinigt und frisch geölt wieder eingesetzt werden.

Der Vollständigkeit halber sei das „Rauch- und Nebelfilter" einer holländischen Firma erwähnt (Abb. 29). Die Filterpatrone, deren Leistung gegenüber

Quarzstaub von GROENEVELD mit 99,67 bzw. 99,68 ermittelt wurde, enthält ein äußerst feinporiges Material in gleichmäßiger Verteilung auf einem Träger von lockerer Beschaffenheit. Nach KRANENBURG besitzt dieses Material eine eigentümliche, theoretisch noch nicht völlig geklärte Filterwirkung für Schwebstoffe, z. B. für Zigarettenrauch. Der Anfangswiderstand dieser Filter wurde von GROENEVELD bei 26 Liter/Minute-Pendelatmung mit 40 mm H_2O ermittelt. Er stieg in 37,5 bzw. 26 Stunden auf 75 bzw. 85 mm. Um diese Angaben mit den unserigen vergleichen zu können, muß erwähnt werden, daß unter den gleichen Bedingungen das deutsche Kammerfilter einen Widerstand von nur 13,5 mm zu Beginn und 28 mm am Ende aufwies. Der Widerstand des holländischen Filters ist also etwa 3mal so hoch wie der des deutschen Kammerfilters, das bei Schwerarbeit wegen zu hohen Widerstandes nicht getragen werden kann. Die Nachteile, welche die Patronenform als solche mit sich bringt, wurden früher bereits erwähnt.

4. Abschließende Beurteilung der Maskenfrage.

Der Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen an Staubmasken war die Erkenntnis, daß eine gut filternde menschliche Nase einen relativ weitgehenden Schutz gegen Staubkrankheiten gibt. Wenn auch dieser Schutz kein vollständiger ist, so bewirkt er doch, daß unter den Bedingungen, wie sie in den typischen Staubbetrieben heute gegeben sind, die Entwicklung von Stauberkrankungen so weit verlangsamt wird, daß schwere Erscheinungen zu den Seltenheiten gehören. Die Maskenfrage war daher darnach zu beurteilen, ob es möglich ist, durch Filterung der Atemluft auch für Personen mit schlecht filternden Nasen einen Schutz zu erreichen, der dem Schutz, den eine gut filternde Nase bietet, zum mindesten gleichkommt. Wir hatten eingangs festgestellt, daß eine Staubmaske etwa 80% eines Staubes von 1—2 μ Korngröße zurückhalten muß, um diese Sicherheit zu geben.

Die Untersuchungen der Filterleistung der heute gebräuchlichen Masken haben ergeben, daß viele von ihnen den Bedingungen, die in bezug auf Filterung von feinem Staub gestellt werden müssen, nicht genügen. Wir konnten aber feststellen, daß es unter der großen Zahl der verschiedenen Maskentypen eine ganze Reihe gibt, die als „zur Not genügend" bezeichnet werden können, da sie eine Filterleistung von 60—80% aufweisen. Wichtig war aber insbesondere die Feststellung, daß es auch wenige Masken gibt, die man unbedenklich als „gut" bezeichnen kann, da ihre Filterwirkung zwischen 80 und 100% liegt.

Die Frage, ob durch Staubmasken ein hinreichender Schutz gegen die Einatmung gefährlichen Industriestaubes gewährt werden kann, kann demnach heute grundsätzlich bejaht werden. Dieses Urteil über die Möglichkeit eines hinreichenden Schutzes gegen Staub durch Masken ist wesentlich günstiger als die Urteile, die auf Grund früherer Untersuchungen gegeben worden sind. Es muß anerkannt werden, daß es der Masken herstellenden Industrie gelungen ist, in den letzten Jahren Formen herauszubringen, die in bezug auf den Grad der Filterung älteren Modellen unbedingt überlegen sind.

Der zweite Hauptpunkt, der uns bei unseren Untersuchungen beschäftigte, war die Frage, ob es Masken gibt, die bei genügender Filterleistung einen so geringen Atemwiderstand aufweisen, daß auch stundenlange Schwerarbeit vom Maskenträger ausgeführt werden kann. Wir konnten feststellen, daß es Masken gibt, bei

denen der Atemwiderstand so niedrig ist, daß von einer Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit auch bei Schwerarbeit nicht mehr gesprochen werden kann. Auch in dieser Beziehung ist ein unbedingter Fortschritt gegenüber früheren Untersuchungen festzustellen, da bei den älteren Maskenformen eine bessere Filterleistung stets nur auf Kosten eines höheren Atemwiderstandes erreicht werden konnte.

Unvermeidlich ist bis heute noch die Belästigung des schwerarbeitenden Maskenträgers durch Schweiß und Kondenswasser und vor allem durch die Wärmestauung unter der Maske. Bei Betriebstemperaturen von mehr als 30° und schwerster körperlicher Arbeit, wie sie z. B. im Bergbau stellenweise gefordert wird, bedeutet das Tragen auch der besten Maske noch immer eine starke Belästigung des Arbeiters. Es ist eine Frage der systematischen Aufklärung über die Gefahren, aber auch eine Frage der Disziplin und Selbstbeherrschung, wo die Grenze zu ziehen ist, bei welcher dauerndes Maskentragen unmöglich wird.

Literatur.

ASCHENBRANDT, TH.: Die Bedeutung der Nase für die Atmung. Würzburg 1886.

BERGERHOFF, W.: Untersuchungen über Sandstrahlersilikosen. Arch. Gewerbepath. **7**, 156 (1936).

BLOCH, E.: Untersuchungen zur Physiologie der Nasenatmung. Z. Ohrenheilk. **18**, 215 (1888).

BREZINA, E.: Über die Wirkung gebräuchlicher Respiratoren. Arch. f. Hyg. **74**, 143 (1911).

BROWN, C.: Studies in dust retention. J. ind. Hyg. **13**, 285 (1931).

DANZIGER, F.: Untersuchungen über die Luftbewegung in der Nase während des Atmens. Mschr. Ohrenheilk., N. F. **30**, 331 (1896).

DAUTREBANDE: Les Gaz Toxiques. Paris 1933.

DÖDERLEIN, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie der Nasen- und Mundatmung und über die physiologische Bedeutung der Nasennebenhöhlen. Z. Hals- usw. Heilk. **30**, 459 (1932).

DRINKER, PH.: Report on efficiency and performance of the WILSON Bag Respirator. Harvard School of public Health Boston, Nr 3, 31. Dez. 1932.

— R. M. THOMSON and L. FINN: Quantitative Measurementes of the Inhalation, Retention and Exhalation of Dusts and Fumes by Man. I. Concentrations of 50 To 450 MG per Cubic Meter. J. ind. Hyg. **10**, 13 (1928).

ENGLMANN u. QUEDNAU: Atemphysiologische Untersuchungen über das Tragen von Gasmasken. IV. Mitt. Führt längeres Tragen von Gasmasken zur Erhöhung des Filterwiderstandes?. Arb.physiol. **1**, 625 (1929).

FINDEISEN, W.: Über das Absetzen kleiner, in der Luft suspendierter Teilchen in der menschlichen Lunge bei der Atmung. Pflügers Arch. **236**, 367 (1935).

FRANKE, G.: Experimentelle Untersuchungen über den Luftdruck, die Luftbewegung und den Luftwechsel in der Nase und ihren Nebenhöhlen. Arch. f. Laryng. **1**, 236 (1893).

GIORGI, G.: Sulle modificazioni funcionali dell'aparato cardiovasale in rapporto all'impiego della maschera antigas. La frequenza del ritmo cardiaco in rapporto all'impiego della maschera antigas II. Giorn. Med. mil. **76**, 587 (1928); **78**, 307, 317, 330 (1930).

HELLMANN, K.: Untersuchungen zur normalen und pathologischen Physiologie der Nase. Z. Laryng. usw. **15**, 1 (1927).

HERBST, R.: Der Einfluß der Atembewegungen auf den Gasaustausch der Lungen und den Kreislauf. II. Mitt. Die Veränderungen des Kreislaufs bei Stenosenatmung. Z. klin. Med. **120**, 595 (1932).

HILDING, A.: The physiology of drainage of nasal mucus. I. The flow of the mucus currents through the drainage system of the nasal mucosa and its relation to ciliary activity. Arch. of Otolaryng. **15**, 92 (1932).

HÖRNICKE, E. u. O. BRUNS: Atemphysiologische Beobachtungen beim Gebrauch von Industrie-Schutzmasken. I. Mitt. Die Bedeutung des Individuums für die Verwendbarkeit der Maske. Z. exper. Med. **56**, 98 (1927).

ISHIKAWA, T. and PH. DRINKER: Studies in dust Retention. IV. Dust retained by the tracheotomized cat. J. ind. Hyg. **15**, 57 (1933).

JONES, W. B.: The Action of Harmful Dusts. The inst. of Mining and Metallurgy, Vol. 43, Session 1933/34.
KATZ, J. H., E. S. MEITER and F. H. GIBSON: Efficiencies of Painters' Respirator Filtering Lead Paint Benzol and Vitreous Enamel Sprays. U.S. Publ. Health Bull. **177**, 27 (1928).
KAUFMANN, A.: (1) Der Gesundheitsschutz der Arbeiter durch Staubmasken. Werkst.-Techn. u. Werksleiter **29**, 118 (1935).
— (2) Die Faserstoffe für Atemschutzfilter. Z. VDI **80**, 593 (1936).
— (3) Neuere Gesichtspunkte für den Aufbau von Staubatemschützern. Zbl. Gewerbehyg. **23**, 180.
KAYSER, R.: Die Bedeutung der Nase und der ersten Atmungswege für die Respiration. Pflügers Arch. **41**, 127 (1887).
KRANENBURG, W. R., J. F. GROENEVELD u. E. BOERMA: Der persönliche Schutz gegen schädlichen Staub in industriellen Betrieben. Arch. Gewerbepath. **7**, 133 (1936).
LEDERER, E.: Hygienische und gewerbetoxikologische Untersuchungsmethoden. 4. Staub, Rauch und Ruß, Keime. ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. IV, Teil 16, H. 3, S. 700.
LEHMANN, G.: (1) Die Funktion der menschlichen Nase als Staubfilter. Arb.physiol. **7**, 167 (1933).
— (2) Die Bedeutung des Staubbindungsvermögens der Nase für die Entstehung der Lungensilikose. Arb.physiol. 8, 218 (1934).
— (3) Untersuchungen an Mansfelder Bergleuten über die Bedeutung des Staubbindungsvermögens der Nase für die Entstehung der Lungensilikose. Arb.physiol. **9**, 206 (1936).
— (4) Untersuchungen an Staubmasken. Arb.physiol. **9**, 182 (1936).
— (5) Die Bedeutung des Staubbindungsvermögens der Nase für die Erkrankungen in Thomasschlackenmühlen. Arb.physiol **9**, 293 (1936).
— (6) Verbesserung der Methode der Bestimmung des Staubbindungsvermögens der Nase. Arb.physiol im Erscheinen.
LEHMANN, K. B., SAITO u. GFRÖRER: Über die quantitative Absorption von Staub in der Luft durch den Menschen. Arch. f. Hyg. **75**, 152 (1912).
LOCHTKEMPER: Versuche zur Differentialdiagnose der Silikose im Röntgenbild und eine Untersuchung über die Gefährdung der Sandstrahlbläser. Arch. Gewerbepath. **1**, 271 (1930).
LUCAS, A. M. and J. C. DOUGLAS: Direction of flow of nasal mucus. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 320 (1933).
LUKOW, B.: Zur Frage des Blutdruckes bei der Nasen-, Mund- und Trachealatmung. Mschr. Ohrenheilk. **62**, 1456 (1928).
MAVROGORDATO, A.: Contributions to the Study of Miners Phtisis. Publ. S. afric. Inst. med. Res. **3**, Nr 19, 84 (1926).
MELDAU, R.: Die Nase als Luftreiniger. Delbag-Mitt. **3**, 49 (1924).
NIEDERBÄUMER, H.: Silikosebekämpfung im rheinisch-westfälischen Steinkohlenbergbau. Bergbau **1936**, Nr 18.
PAULSEN, E.: Experimentelle Untersuchungen über die Strömung der Luft in der Nasenhöhle. Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. III, **85**, 348 (1882).
PERWITZSCHKY, R.: Die Temperatur- und Feuchtigkeitsverhältnisse der Atemluft in den Luftwegen. Arch. Ohr- usw. Heilk. **117**, 1 (1927).
Preußisches Ministerium für Handel und Gewerbe: Die Bekämpfung des Bohrstaubes im Bergwerksbetrieb. Veröffentl. des Grubensicherheitsamtes. Z. Berg-, Hütten- u. Salin.wes. **79** (1931).
SAITO: Experimentelle Untersuchungen über die quantitative Absorption von Staub durch Tiere bei genau bekanntem Staubgehalt der Luft. Arch. f. Hyg. **75**, 134 (1912).
SCHABLOWSKI: Über Respiratoren bei gewerblichen Staubarbeiten. Z. Hyg. **68**, 169 (1911).
SILBERKUHL: Die Thomasmehlstauberkrankung und ihre Verhütung. Hütten- und Walzwerks-Berufsgenossenschaft. Essen 1935.
SIMONELLI, G.: La respiratione attraverso resistenza. Arch. di Fisiol. **26**, 275, 284 (1928).
SKRAMLIK, E. v.: Handbuch der Physiologie der niederen Sinne. Leipzig 1926.
THIEL u. QUEDNAU: Atemphysiologische Beobachtungen beim Gebrauch von Industrieschutzgasmasken. III. Mitt. Die Bedeutung der Gasmaske für den Sauerstoffverbrauch des Trägers. Z. exper. Med. **65**, 604 (1929).
ZANGGER: Die Gasschutzfrage. Bern 1933.

II. Die synthetischen Malariamittel.

Von

F. M. PETER-Leverkusen.

Inhalt.

Seite
Einleitung 88
Chemie, Pharmakologie, Chemotherapie 90
Behandlung des Malariaanfalles 102
Sanierung 112
Individuelle Prophylaxe 116
Literatur 119

Einleitung.

Wenn die Entwicklung der synthetischen Malariamittel wie ihre Auswertung in der Praxis auch noch keineswegs als abgeschlossen gelten kann, lassen sich doch aus dem ungeheuren Schrifttum schon einige wesentliche und neuartige Züge als Tatsachen herausschälen. Diese kritisch zusammenzustellen, ist hier versucht worden.

Die erste und wichtigste Erkenntnis, die die ausgedehnten experimentellen wie klinischen Forschungen der letzten zehn Jahre lehren, ist, daß keines der heute zur Verfügung stehenden Malariamittel eine universelle Wirkung gegen alle Arten und Entwicklungsstadien der Parasiten besitzt. Man mußte lernen, die vorhandenen Mittel ihren besonderen Eigenschaften entsprechend anzuwenden, wobei für die Wirksamkeit der Angriffspunkt des Medikamentes maßgebend ist. Es ist für die Wirkung entscheidend, welche Art und welche Entwicklungsform das Mittel zu schädigen bzw. zu vernichten vermag.

Zunächst zeigen die drei bzw. vier (Pl. ovale) Malariaparasiten des Menschen verschiedene Empfindlichkeit gegenüber medikamentösem Vorgehen. Dabei verhalten sich Pl. vivax und Pl. malariae sowie Pl. ovale ganz ähnlich, während Pl. falciparum eine gewisse Sonderstellung einnimmt.

Im zweigeschlechtlichen Entwicklungskreis der Malariaparasiten unterscheidet man im wesentlichen drei Formen: die ungeschlechtlichen Formen (Ring-, Entwicklungs-, Teilungsformen, Merozoiten), die geschlechtlichen Formen (männliche und weibliche Gameten) und die Sporozoiten. Die ersteren sind für die klinischen Symptome direkt verantwortlich, ihre Beeinflussung interessiert daher vorzüglich den Kliniker. Die Geschlechtsformen vermitteln die Infektion des Zwischenwirtes, der Anopheles, die Sporozoiten endlich die Übertragung des Erregers von der infizierten Mücke auf den Menschen. Die Schädigung bzw. Vernichtung von Gameten und Sporozoiten gehört demnach vornehmlich in das Arbeitsgebiet des Epidemiologen.

Neben diesen grundlegenden Tatsachen ist bei Beurteilung von medikamentösen Maßnahmen zu beachten: Die Virulenz der zu beeinflussenden

Stämme, das Stadium der Erkrankung (Erstinfektion, Rückfall, Parasitenträger), schließlich konstitutionelle oder rassenmäßig bedingte Eigenheiten der Patienten.

Dazu kommt bei einer derartig verbreiteten und daher volkswirtschaftlich wichtigen Krankheit, daß die Absichten der Therapeuten verschieden sein können, wobei wir als Extreme festhalten: Anbehandlung des akuten Malariaanfalles bis zur Arbeitsfähigkeit des Patienten und gründliche, möglichst rückfallfreie Heilung mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln. Im ersten Fall steht der sofortige Erfolg im Vordergrund, die ärztlichen Belange treten zurück, beim zweiten Beispiel sind die Verhältnisse umgekehrt.

Eine weitere Erschwerung der kritischen Beurteilung einer Malariatherapie findet sich in den Lücken, die die Malariologie auch heute noch aufweist. Erwähnt seien nur zwei Probleme, die noch der Lösung harren. Das wichtigste ist die Frage der Rezidive. Man weiß aus der klinischen Erfahrung, daß Rezidive, besonders bei Malaria tertiana und quartana, in einem bestimmten Prozentsatz regelmäßig auftreten, unbekannt ist aber, wie diese Rezidive zustande kommen, bzw. welche Formen der Parasiten dafür verantwortlich zu machen sind.

In engem Zusammenhang damit steht das Problem der Immunität bei Malaria. Es ist zwar allgemein anerkannt, daß Patienten, die wiederholt bzw. von Kindheit an Infektionen ausgesetzt sind, eine größere Resistenz Neuinfektionen gegenüber zeigen als Patienten, die zum ersten Male mit dem Parasiten in Berührung kommen. Es ist aber bis heute mit keiner Methode, die einer wissenschaftlichen Kritik standhält, gelungen, diese Resistenz exakt zu erfassen.

Beide Probleme sind für die medikamentöse Bekämpfung der Krankheit von großer Bedeutung. Ihre Klärung würde das therapeutische Vorgehen wesentlich erleichtern.

Zum Schluß sei noch darauf hingewiesen, daß — wie bei anderen Medikamenten, so auch bei den synthetischen Malariamitteln — noch mancherlei Fragen zu klären sind, die für die Wirkung von ausschlaggebender Bedeutung sein müssen. Ob z. B. die Wirkung der synthetischen Malariamittel Atebrin und Plasmochin eine direkte oder indirekte ist, konnte noch nicht restlos aufgeklärt werden, wenn wir auch verschiedene eindeutige Hinweise auf die direkte Wirkung des Atebrin besitzen. Ebenso sind Resorption, Ausscheidung und Veränderung der synthetischen Präparate im menschlichen Körper Fragen, die auch therapeutisch von größtem Interesse wären. Auch hier sind nur Teilfragen gelöst, weitere Forschungen werden unsere Erkenntnisse ergänzen müssen.

Bei einer kritischen Beurteilung dessen, was mit den synthetischen Mitteln bisher erreicht ist, bzw. was mit ihnen erreicht werden kann, sind alle diese Probleme gerechterweise zu berücksichtigen. Auch dann läßt sich aber heute schon feststellen, daß die Forschungsarbeiten, die zu den synthetischen Malariamitteln führten, nicht nur große Fortschritte in der Bekämpfung dieser meist verbreiteten Seuche brachten, sondern daß sie durch die Erkenntnis ihrer selektiven Wirkung auch befruchtend auf die Malariaforschung im allgemeinen eingewirkt haben.

Chemie, Pharmakologie und Chemotherapie.

Chemie. Die Chemie der synthetischen Malariamittel ist erst kürzlich von FISCHL (1935) in dieser Sammlung in einem geschichtlichen Überblick eingehend gewürdigt worden. Unter Hinweis auf diese Zusammenstellung sei hier nur kurz die chemische Entwicklung wiedergegeben. Charakteristisch für sie ist, daß sie nur durch die enge Zusammenarbeit von Chemiker und Mediziner möglich war und nur auf diese Weise fruchtbringend gestaltet werden konnte.

Der synthetisch dargestellte Farbstoff Methylenblau zeigt eine gewisse, wenn auch schwache und eigentlich nur gegen Pl. malariae gerichtete Wirkung. Durch Variation der Konstitution des Methylenblau kamen SCHULEMANN, SCHÖNHÖFER und WINGLER (1932) zu verwandten Verbindungen, die sich gegen Proteosomen, die Erreger der Vogelmalaria, wirkungsvoller als Methylenblau erwiesen. Die bei diesen Arbeiten gewonnenen Erfahrungen wurden im weiteren Verlauf der Forschungen auf den Chinolinring übertragen, der ja auch im Chininmolekül enthalten ist. Auf diesem Wege gelang die Darstellung einer Reihe von Präparaten, die alle gegen Malariaparasiten wirksam waren. Von ihnen hat sich Plasmochin als die für die Praxis vorteilhafteste Verbindung erwiesen.

Die Plasmochinbase ist chemisch das N-Diäthylamino-isopentyl-8-amino-6-methoxychinolin. Das ursprünglich gebildete Hydrochlorid ist stark feuchtigkeitsempfindlich und wird heute nur in Lösungen verwendet. Zur peroralen Darreichung findet das Salz mit der Methylen-di-2.3-oxynaphthoesäure Anwendung. Dieses Salz ist ein geschmackfreies, hellgelbes, luftbeständiges Pulver, in Alkohol löslich, im Wasser praktisch unlöslich. Chloranil — Tetrachlorbenzochinon — reagiert mit Plasmochin, unter Bildung eines intensiv blauen Farbstoffes, eine Reaktion, die spezifisch zu sein scheint. Ein Nachweis von Plasmochin ist auf diese Weise möglich (SCHULEMANN, SCHÖNHÖFER und WINGLER 1927).

MIETZSCH und MAUSS (1933) gingen von der Erkenntnis aus, daß dem Plasmochin ähnlich gebaute Verbindungen der Acridinreihe ebenfalls gegen Malariaplasmodien wirksam sind. Sie entwickelten auf diese Weise Präparate, von denen sich das Atebrin für klinische Anwendung am meisten bewährte.

Die Atebrinbase ist chemisch als 2-Methoxy-6-chlor-9-α-diäthylamino-δ-pentylamino-acridin zu bezeichnen. Für Injektionszwecke benutzt man das leicht in Wasser lösliche Di-methansulfonat, für den peroralen Gebrauch das Di-hydrochlorid. Charakteristisch für Atebrin ist eine gelbe farbstoffähnliche Eigenfarbe und bitterer Geschmack. Im ultravioletten Licht gibt Atebrin eine lebhafte Fluorescenz.

Der Nachweis von Atebrin gewann bald nicht nur für die Forschung, sondern auch für die Praxis zur Kontrolle der Ausscheidung Bedeutung. Man versuchte zunächst, die Fluorescenz des Präparates für den Nachweis zu verwenden. Tatsächlich hat sich diese Methode bei nur qualitativen Ansprüchen bewährt (PETER 1932). Für quantitative Methoden war sie, wie HECHT (1935, 1936) nachweisen konnte, unbrauchbar. Das beruht einerseits darauf, daß bis heute noch keine feststehende Relation von Fluorescenz und Atebringehalt ermittelt werden konnte, dann aber auch darauf, daß die meisten Organe und Körperflüssigkeiten Eigenfluorescenz zeigen.

Auf nephelometrischen Methoden beruhen Vorversuche von MIETZSCH (unveröffentlicht), die in Fortsetzung der von ACTON (1918), ACTON und KING (1920), VEDDER und MASEN (1921) sowie RAMSDEN und LIPKIN (1931) für Chinin ausgearbeiteten Methoden, auch Atebrin durch TANRETs Reagenz fällen konnten. Der Vergleich mit einer Standardlösung gestattet eine quantitative Bestimmung von hoher Genauigkeit. Für Flüssigkeiten scheint die Methode zweckmäßig, für Blut und Gewebe wäre sie noch zu verbessern. Bei ihr zeigt sich besonders darin eine Schwierigkeit, daß Atebrin mit Eiweißkörpern eine feste, irreversible Bindung eingeht.

Die meisten Versuche, Atebrin quantitativ nachzuweisen, wurden auf colorimetrischem Wege vorgenommen (TROPP und WEISE 1933, WATS und GHOSH 1934, CHOPRA und ROY 1935, 1936, HECHT 1936). CHOPRA und ROY lassen Oxalatblut auf einem Filtrierpapierstreifen eintrocknen, den sie in den von ihnen modifizierten Apparat von VEDDER und MASEN einführen. Das durch Äther extrahierte Atebrin wird dann in $^1/_{10}$ n-HCl unter Erhitzung im Wasserbad gelöst.

HECHT (1936) hat eine Methode der Atebrinbestimmung in Organen angegeben, bei der die Gewebe durch konzentriertes Alkali rasch in der Hitze verflüssigt werden. Dabei bleibt das Atebrin praktisch unzerstört und kann aus dieser Flüssigkeit mit bestimmten Lösungsmitteln extrahiert und der colorimetrischen Bestimmung zugeführt werden.

Wie seine letzte Arbeit zeigt, kann er damit absolute Atebrinmengen innerhalb einer Fehlergrenze von höchstens 20% wiederfinden. Die Grenze der Bestimmbarkeit liegt bei 0,005 mg, bzw. — da noch 10 g Organ verarbeitet werden können — bei 0,5 γ pro Gramm Organ, was einem Verhältnis von 1 : 2000000 entspricht. Diese Methode eignet sich besonders für den Nachweis des Atebrin in Organen und im Blut.

Außer Plasmochin und Atebrin sind im Laufe der letzten Jahre auch noch einige weitere synthetische Malariapräparate beschrieben worden. Die meisten gehören in die Reihen der Plasmochin- und Atebrinpräparate, teilweise sind sie mit diesen beiden Verbindungen identisch. So entsprechen die beiden französischen Präparate Praequine (*Fourneau* 915) und Quinacrine dem Plasmochin bzw. Atebrin. Das gleichfalls französische Präparat Rhodoquine (*Fourneau* 710)[1] gehört in die Plasmochinreihe. Es ist das 6-methoxy-8-diäthylamino-propylamino-Chinolin. Das Kombinationspräparat von 10 Teilen Quinacrine und 1 Teil Rodopréquine heißt Prémaline (Rodénacrine). Das russische Präparat Plasmocid soll mit Rhodoquine identisch sein, das gleichfalls russische Akrichin ist eine Imitation von Atebrin (SCHULEMANN 1935).

Pharmakologisches. Bei der großen praktischen Bedeutung, die die synthetischen Malariamittel gewonnen haben, ist es begreiflich, daß man ihrer Pharmakologie und Toxikologie besondere Aufmerksamkeit geschenkt hat. Während früher auf dem Gebiete der Chemotherapie die einfache Feststellung des therapeutischen Index üblich war, sind die synthetischen Malariamittel

[1] Rhodoquine hat an sich die gleiche Wirkung wie Plasmochin. Zum Unterschied von Plasmochin, das in toxischen Dosen zu Methämoglobinbildung führt, greift Rhodoquine in solchen Dosen das Zentralnervensystem an. Von französischer Seite (DEGOURT 1935, 1936) wird daher eine Kombination kleiner Dosen von Rhodoquine und Praequine empfohlen, wodurch es möglich ist, bei geringerer Toxizität größere Dosen zu verwenden (Rodopréquine).

darüber hinaus in vielen Richtungen eingehend tierexperimentell und klinisch bearbeitet worden (EICHHOLTZ 1935).

Die pharmakologisch interessanteste Eigenschaft des *Plasmochin* ist seine Fähigkeit, Methämoglobin zu bilden. FISCHER und WEISE (1927) haben sie zuerst in der Klinik festgestellt. Auch im Tierexperiment läßt sich diese Wirkung reproduzieren, und zwar am stärksten bei der Katze, etwas weniger stark beim Hund, gar nicht bei Kaninchen und Meerschweinchen. Der Grund dafür, daß bei Kaninchen und Meerschweinchen die Methämoglobinbildung nicht festzustellen ist, dürfte darin zu suchen sein, daß die Erythrocyten dieser Tiere für Plasmochin undurchlässig sind. Hingegen reagiert der gelöste Blutfarbstoff auch dieser Tiere in vitro bei Zusatz von Plasmochin mit Methämoglobinbildung (LE HEUX und DE LIND VAN WIJNGARDEN 1927, 1929). An der Katze ist nach Dosen von 1—3 mg pro Kilogramm subcutan die erste Methämoglobinbildung erkennbar, verschwindet jedoch nach 1—2 Tagen wieder völlig. Nach 5—7 mg pro Kilogramm betrifft sie nach einigen Stunden bereits zwei Drittel des gesamten Hämoglobins und wirkt damit tödlich. Diese Wirkung hat kumulativen Charakter, denn man kann mit kleinen, an sich unwirksamen Dosen (0,5 mg/kg) bei täglicher Wiederholung schwere Vergiftungen herbeiführen. Beim Menschen führen zwar schon relativ kleine Dosen (FISCHER und WEISE 1927) zur Methämoglobinbildung, aber der umgewandelte Teil des Blutfarbstoffes ist prozentual ebenfalls sehr gering. Klinisch drückt sich die Methämoglobinbildung durch Auftreten von Cyanose aus. Sie wurde im Beginn der Plasmochintherapie, in der man verhältnismäßig große Tagesdosen (0,06—0,1 g Plasmochin täglich) gab, öfter gesehen (SCHULEMANN und MEMMI 1927, MÜHLENS und FISCHER 1927 u. a.), ist aber bei den heute gebräuchlichen Dosen (0,02—0,03 g täglich) in stärkerem Maße kaum mehr festzustellen (NOCHT und MAYER 1936). Die bläuliche Verfärbung von Lippen und Fingernägeln ist als erstes warnendes Anzeichen beginnender Intoxikation zu betrachten.

Wie EICHHOLTZ (1927) bereits feststellte, rufen große Plasmochindosen im Tierversuch Extrasystolen ventrikulären Ursprungs mit sehr langsamer Frequenz und schließlich Flimmern hervor. Als Antidote fand der gleiche Verfasser Adrenalin und Chinin. DIKSHIT (1936), der seine Versuche mit toxischen Dosen durchführte, bestätigt die Befunde von EICHHOLTZ. In der Klinik wurden Beeinflussungen der Herztätigkeit bei den früher gebräuchlichen hohen Dosen von MEMMI und SCHULEMANN (1927), GREEN (1929), SONAK (1929) gesehen. Bei den heute gebräuchlichen kleinen Dosen sind Einwirkungen auf den Kreislauf nicht mehr gesehen worden. HANAFIN (1933) sah bei der Massenbehandlung von Soldaten trotz starker körperlicher Anstrengungen keine Nebenerscheinungen von seiten der Zirkulation. Plasmochin besitzt keine hämolytische Wirkung (EICHHOLTZ) und wirkt auch nicht antipyretisch, wie z. B. Chinin (GIRNDT 1929, DIKSHIT 1936). Allerdings soll nach DIKSHIT Atebrin in Kombination mit Chinin dessen antipyretische Wirkung verstärken. Auch eine Einwirkung auf Uterus und Darmmuskulatur ist im Tierversuch nicht festzustellen (EICHHOLTZ). In der Klinik wurde dieser Befund dadurch bestätigt, daß schwangere Frauen Plasmochin ohne Beeinträchtigung ihrer Gravidität vertrugen (MAJUMDER 1929, NISSENBAUM 1929, MANSON-BAHR 1932, CHOPRA, DAS GUPTA und GANGULI 1933).

Auf zwei in der Klinik gesehene Erscheinungen, die sich im Tierexperiment nicht nachahmen lassen, sei hier hingewiesen:

Nach großen Plasmochindosen, wenn sie auf nüchternen Magen gegeben werden, sind Schmerzen im Epigastrium als „Leibschmerzen" öfter beschrieben worden; besonders dann, wenn Atebrin und Plasmochin gleichzeitig verabreicht wurden. Einheitlich wird diese Erscheinung als Plasmochinnebenwirkung angesehen (THONNARD NEUMANN und LE ROUX 1931, ARBONA 1932). Eine Klärung der Ursache durch den Tierversuch war nicht möglich (SCHULEMANN 1935). Die Praxis hat aber ergeben, daß sich diese Nebenwirkung des Plasmochin weitgehend ausschalten lassen, wenn man die Präparate auf vollen Magen einnehmen läßt (SCHULEMANN und MEMMI 1927, SONAK 1929). Diese Leibschmerzen sind direkt von der Höhe der Dosis abhängig (BARBOSA 1936, ROSA und VALLI 1936). Zu bemerken ist noch, daß diese Unverträglichkeitserscheinung nicht nur nach Rassen und Lebensgewohnheiten, sondern auch individuell sehr verschieden ist. Sie wird in manchen Gegenden gar nicht, in anderen häufig gesehen.

Im Schrifttum (CORDES 1927, BAERMANN und SMITS 1927, 1929, AMY 1935) sind ungefähr zwanzig Fälle beschrieben worden, die vielleicht als Plasmochinvergiftung allgemeinen Charakters aufzufassen sind. Sie waren charakterisiert durch akuten Blutzerfall, überstürzte Regeneration der Erythrocyten bei gleichzeitigem Ansteigen der Leukocyten, weiter durch Ikterus, plötzliche Temperaturerhöhung, Erbrechen, Bewußtseinsstörungen und Auftreten von Albumen, Zylindern und Blutfarbstoff im Urin. Dieser Symptomenkomplex setzte plötzlich ohne Prodromalerscheinungen ein und war von der gegebenen Plasmochindosis völlig unabhängig. Diese Unabhängigkeit von der Dosierung ist deshalb von Interesse, weil die Methämoglobinbildung immer parallel zur verabreichten Plasmochinmenge in Erscheinung tritt (FISCHER und WEISE 1927, s. S. 92). Diese seltenen Fälle führten durch ihre große Ähnlichkeit mit den klinischen Erscheinungen bei Schwarzwasserfieber oft zur Verwechslung mit dieser Komplikation der Malaria, denn eine Differentialdiagnose ist nur bei Anwendung moderner Laboratoriumsbehelfe möglich. Die typische Plasmochinvergiftung zeigt Methämoglobinurie, während Oxyhämoglobinurie fehlt; Schwarzwasserfieber dagegen ist charakterisiert durch Oxyhämoglobinurie bei ganz geringer Methämoglobinurie. Eine Erklärung ist bis heute noch nicht möglich. Unwillkürlich drängt sich aber eine gewisse Analogie mit dem Vergiftungsbild bei Schwarzwasserfieber auf, und man muß sich heute damit begnügen, auch für diese außergewöhnliche Erscheinung einen unbekannten verantwortlichen Faktor anzunehmen, der vielleicht für beide Erscheinungen der gleiche ist (AMY 1934).

Die Resorption des Plasmochins aus dem Magen-Darmkanal verläuft bei Katze und Hund und wohl auch beim Menschen rasch und vollständig. Als Plasmochin wird nur ein Bruchteil der einverleibten Menge, ungefähr 1%, im Harn ausgeschieden (LE HEUX und DE LIND VAN WIJNGAARDEN 1927). Der größte Teil des Plasmochins wird im Stoffwechsel abgebaut.

Plasmochin ist bei Feuchtigkeit oder in wäßriger Lösung gegen Luftsauerstoff empfindlich. Es kommt zu einer Oxydation, die sich in Braunfärbung anzeigt. Derartig oxydiertes Plasmochin hat keine erhöhte Giftigkeit (KIKUTH unveröffentlicht).

Atebrin ist pharmakologisch wesentlich indifferenter als Plasmochin. Die bisher beschriebenen Giftwirkungen sind wenig charakteristisch. Nach Verabreichung von akut tödlichen Dosen beobachtet man im Tierversuch vor Eintritt des Todes Erregungszustände mit Hyperpnoe und Krämpfen tonisch-klonischer Art, also Symptome, die auf einen zentral-nervösen Angriffspunkt hinweisen (HECHT 1933). Die Speicherung von Atebrin in den verschiedenen Organen des Tierkörpers hat HECHT (1936) genau untersucht. Er stellte fest, daß nach mittleren Dosen beim Kaninchen Atebrin überhaupt nicht im Gehirn wiederzufinden war, bei Katzen nur in Spuren. Nach tödlichen Dosen fanden sich jedoch recht beachtliche Atebrinmengen, ebenso wenn eine kumulative Verabreichung bis zum Eintritt tödlicher Vergiftung durchgeführt wurde. HECHT glaubt, daß offenbar erst nach Übersättigung des Körpers mit Atebrin eine Durchbrechung der Blut-Hirnschranke statthat. Im Liquor wurde Atebrin auch nach tödlichen Dosen niemals gefunden.

Diese im Tierexperiment festgestellten Tatsachen wurden in Verbindung gebracht mit geistigen Erregungszuständen, die man nach Atebrin vereinzelt gesehen hat (GREEN 1934, KINGSBURY 1934, BRIERCLIFFE 1935, HOOPS 1935, UDALAGAMA 1935, VARDY 1935, KANG und GARVIS 1936, GOVINDASVAMY 1936, MANSON 1936, MENON 1936).

Die Symptome der mitgeteilten Fälle sind sehr verschiedenartig, ihre kritische Beurteilung ist durch die Unvollständigkeit der Krankengeschichten leider erschwert. Bei nicht wenigen Fällen dürfte als Ursache für die Erregungssymptome die Grundkrankheit aufzufassen sein (BRIERCLIFFE). Andere Fälle lassen mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit vermuten, daß es sich um Auslösung bereits bestehender und schon früher aufgetretener Geisteskrankheiten handelt. Bei einzelnen hingegen läßt sich ein Symptomenbild herausschälen, das dem einer akuten Alkoholvergiftung sehr ähnlich ist (HOOPS, KINGSBURY). Die Patienten zeigen am Ende bzw. nach Abschluß einer Atebrinkur Erregungszustände, die verbunden sind mit Tanzen, Singen, Schreien und voller Amnesie, wobei alle Erscheinungen nach Stunden, höchstens wenigen Tagen, abklingen. Nur diese letzteren kann man unserer Meinung nach mit einiger Wahrscheinlichkeit ursächlich mit Atebrin in Verbindung bringen.

Das Zustandekommen dieser Erregungszustände wird bei der Vielheit der Ursachen begreiflicherweise auch auf die verschiedenste Art zu erklären versucht. Eine gesicherte pharmakologische Deutung ist aber auch für die Fälle, die unserer Meinung nach tatsächlich mit Atebrin zusammenhängen können, einstweilen nicht möglich. Wenn es auch naheliegt, diese Erscheinungen mit den zentralen Vergiftungen, die man im Tierversuch nach letalen Dosen sieht, in Zusammenhang zu bringen, verliert diese Deutung doch durch die große Differenz in der Dosierung sehr an Wahrscheinlichkeit. Nimmt man aber eine direkte Atebrinwirkung an, kann man mit HECHT (1936) als Ursache vielleicht eine abnorme Aufnahmefähigkeit des Gehirns für das Mittel diskutieren. Dabei ist festzuhalten, daß es sich bei den beschriebenen Fällen meist um Patienten handelt, die Rauschgifte regelmäßig zu sich nahmen bzw. bei denen der Verdacht, daß sie Rauschgifte gebrauchen, sehr naheliegt. Fast alle Fälle sind im Fernen Osten beobachtet worden.

Nachdem es HECHT (1936) gelungen war, eine Methode für den quantitativen Atebrinnachweis in Organen auszuarbeiten, konnte er feststellen, daß im

wesentlichen vier Organe das Medikament speichern: Lunge, Leber, Milz und Niere. Dabei ist interessant, daß der Gehalt der Organe an Atebrin, wenigstens kurz nach Verabreichung, weitgehend abhängig ist von der Verabreichungsweise, d. h. Atebrin wird von dem Organ bevorzugt aufgenommen, auf das es zuerst trifft, peroral also von der Leber, intravenös von der Lunge. Später tritt ein Ausgleich ein, und die Niere zeigt in der Zeit der Ausscheidung den größten Gehalt an Atebrin. Außerdem zeigt das Knochenmark Atebrin-Speicherung. Das ist zusammen mit dem Befund, daß auch die Milz Atebrin speichert, mit Rücksicht auf die klinische Tatsache, daß bei Atebrin die Rückfallrate gegenüber Chinin herabgesetzt ist, beachtenswert.

Als klinisch auffallendste, wenn auch harmlose Nebenerscheinung des Atebrin ist die am Ende der Kur oder kurz nach ihrem Abschluß auftretende Gelbfärbung zu erwähnen. Sie ist individuell äußerst verschieden, und derselbe Patient, der bei einer ersten Kur starke Gelbfärbung zeigt, kann bei einer zweiten Kur völlig frei von dieser Nebenerscheinung bleiben (PETER 1935). Es handelt sich bei der Erscheinung um eine Ablagerung des gelben, farbstoffähnlichen Atebrin in die Subcutis (SIOLI 1932), wobei allerdings noch nicht geklärt ist, warum diese Ablagerung das eine Mal eintritt, das andere Mal fehlt. Bei länger dauerndem Atebringebrauch (Prophylaxe) nimmt diese Gelbfärbung wellenförmig zu und ab (JUNGE 1933). GREEN (1934) nimmt an, daß die Gelbfärbung dann auftritt, wenn die Ausscheidung des Atebrin aus irgendeinem Grunde verzögert ist. Eine funktionelle oder organische Leberschädigung tritt nicht ein (RUGE 1936).

Sensibilisierung gegen Lichtstrahlen (Photosensibilität) ist beim Atebrin, obwohl es sich um ein Acridinderivat handelt, nicht festzustellen. MÜHLENS und FISCHER (1932) beschreiben Fälle, die während der Atebrinbehandlung Höhensonnenbestrahlung erhielten. FISCHER nannte 1933 einen Fall, wo der Patient täglich Sonnenbäder nahm. Aus Zentralamerika liegen Beobachtungen in gleichem Sinne von PHELPS und JANTZEN (1931), wie von THONNARD-NEUMANN (1932) vor.

Im Tierversuch kann man elektrokardiographisch nach toxischen Dosen eine Verlängerung der Überleitungszeit finden, etwa von der gleichen Art, wie sie das Chinin erzeugt. Nach rascher intravenöser Injektion tritt akuter Blutdruckabfall auf, der aber geringer ist als die gleiche Erscheinung nach Chinin. Auf diese Tatsache haben DE LANGEN und STORM (1935) ganz besonders hingewiesen und daraus theoretisch Gefahren für Herz und Kreislauf bei der klinischen Anwendung dieser Mittel abgeleitet. HECHT (1935) und EICHHOLTZ (1935) haben die Berechtigung dieser Schlußfolgerungen negiert, und die klinischen Erfahrungen bei der therapeutischen, meist peroralen Anwendung der synthetischen Malariamittel lassen die Kritik dieser Autoren an den Schlußfolgerungen DE LANGEN und STORMS gerechtfertigt erscheinen.

Die Resorption des Atebrin aus dem Verdauungskanal erfolgt rasch und vollständig. Kontrollen am Krankenbett (GREEN 1931, TROPP und WEISE 1933, KEHAR 1935 u. a.) zeigen, daß schon 15 Minuten, meist 35—40 Minuten nach Einnahme des Medikamentes die ersten Spuren im Harn nachzuweisen sind. Die Ausscheidung geht sehr langsam vor sich, und die Hauptmenge des Medikamentes wird lange im Organismus gehalten. KEHAR hat noch 69 Tage nach der Einnahme einer Tagesdosis von 0,3 g Atebrin das Medikament

nachweisen können. Nach TROPP und WEISE werden im Verlaufe einiger Wochen etwa 10%, nach KEHAR aber 50—70% der eingenommenen Dosis als Atebrin im Harn wieder nachgewiesen. Nach einer Kritik von HECHT (1936) sind die Prozentzahlen von KEHAR allerdings nicht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen seiner Analysen zu bringen.

Atebrin ist gleichfalls nicht unbegrenzt haltbar. Es genügen schon geringste Mengen Wasser, um eine Spaltung im Sinne der Bildung von 2-Methoxy-6-chloracridon und α-Diäthylamino-δ-aminopentan hervorzurufen. Diese Spaltung hängt in weitem Maße von der Temperatur, der Konzentration der Lösung und von der Zeit ab. Die Zersetzung der Lösung führt nicht zu Toxizitätssteigerung, hingegen wird die spezifische Wirkung vermindert (MIETZSCH, MAUSS und HECHT 1936).

Chemotherapie. Da die Erkenntnisse über das Verhältnis von chemischer Struktur und therapeutischer Wirkung noch immer mehr als lückenhaft sind, ist man in der chemotherapeutischen Forschung auf Vorversuche angewiesen, ehe man ein Präparat an den kranken Menschen heranbringen darf. Bei der Malaria liegen die Verhältnisse sehr günstig, da zwei Möglichkeiten gegeben sind, chemische Verbindungen auf ihre Wirksamkeit vorzuprüfen. Die eine Möglichkeit ist in den verwandten Proteosomeninfektionen der Vögel bzw. neuerdings in den verwandten Infektionen der Affen, die andere Möglichkeit in der Prüfung am künstlich mit Malaria infizierten Paralytiker vorhanden. Tatsächlich haben beide Methoden in den letzten Jahren nicht nur Fortschritte auf therapeutischem Gebiete bringen können, sondern auch zu einer wesentlichen Erweiterung der biologischen Erkenntnisse geführt.

COPANARIS (1911) hat zuerst im Hamburger Tropeninstitut den Krankheitsverlauf der Vogelmalaria mit Chinineinspritzungen beeinflussen können. MARKS (1917) konnte dann zeigen, daß nicht nur Chinin, sondern auch Methylenblau eine Wirkung auf Vogelmalaria besitzt. Spätere Arbeiten der Brüder SERGENT (1922) und GIEMSA (1926) bestätigten diese Befunde. Während diese ersten Arbeiten lediglich zeigten, daß bei Menschenmalaria wirksame Stoffe auch die Proteosomeninfektionen der Vögel beeinflussen können, ging ROEHL (1926) zum erstenmal den umgekehrten Weg, indem er in ihrer Wirkung unbekannte Stoffe an der Vogelmalaria vorprüfte.

Das Schwierige des Versuches lag in der Verabreichung des Medikamentes. Wiederholte Injektionen sind bei den kleinen Tieren nur schwer durchführbar. MARKS umging diese Schwierigkeit, indem er das Medikament dem Futter beimischte, eine Methode, die allerdings den großen Fehler der ungenauen Dosierung in sich barg. ROEHL hat die Frage in befriedigender Art durch eine Technik gelöst, die es erlaubt, nahezu ohne Tierverlust, den Vögeln das Medikament mit der Schlundsonde zu verabreichen. Genaueste Dosierung ist bei dieser Technik gewährleistet; sie wird heute wohl überall angewandt, wo mit Vogelmalaria gearbeitet wird. Auf seine Arbeiten, die mit der Prüfung des Chinins begannen und eine große Reihe von chemischen Verbindungen einbezogen, geht die Entdeckung des Plasmochins als Malariamittel zurück.

Die dabei befolgte Versuchsanordnung ist folgende: Vom Tage der Infektion ab erhalten die Vögel 6 Tage hintereinander je 1 ccm pro 20 g Körpergewicht einer bestimmten Konzentration des zu prüfenden Medikamentes. Durch tägliche

Blutabstriche wird das Auftreten der ersten Parasiten im peripheren Blut der Versuchstiere kontrolliert. Beim unbehandelten Tier kann man im allgemeinen am 5. Tage Parasiten feststellen. Eine Einwirkung auf die Parasiten wird angenommen, wenn die ersten Parasiten frühestens erst nach 10 Tagen im Blut erscheinen. Dabei legt ROEHL weniger Wert darauf, ob die Parasiten am 10. oder am 20. Tag erscheinen, sondern er bemüht sich, durch Änderung der Konzentration festzulegen, welche Dosis das Auftreten bis nach dem 10. Tag bewirkt. Bei Chinin fand ROEHL eine Lösung von 1 : 800 noch deutlich wirksam, die Verdünnung von 1 : 1600 unwirksam. Da eine Lösung von 1 : 200 noch vertragen wird, legte er die Wirkungsbreite mit 1 : 4 fest. Plasmochin wird von den Vögeln eben noch in einer Verdünnung von 1 : 1500 vertragen, eine deutliche Wirkung zeigt noch eine Lösung von 1 : 50000; die Wirkungsbreite ist daher 1 : 30 (ROEHL 1926).

Gab ROEHL konzentriertere Lösungen als 1 : 50000, konnte er oft — auch nach 6 Wochen — überhaupt keine Parasiten mehr finden. Impft man aber das Blut dieser Vögel auf gesunde Tiere über, kann das Auftreten von Parasiten wieder gesehen werden. Ein solcher latent infizierter Vogel verhält sich gegen Wiederimpfung mit Plasmodien refraktär. Versuche, Vögel nach dem Erscheinen der Parasiten im Blut mit Plasmochin zu heilen, zeigten, daß zwar der erste akute Anfall leicht gebrochen wird, daß aber eine gänzliche Befreiung nicht zu erzielen ist.

Die ROEHLsche Versuchsanordnung erlaubt festzustellen, ob ein Mittel gegen Malariaparasiten überhaupt wirksam ist oder nicht. Einen Schluß, auf welche Formen der Parasiten ein Mittel einwirkt, erlaubt erst die von KIKUTH (1932) begründete Versuchsanordnung. KIKUTH arbeitete zunächst nach der ROEHLschen Methode mit Kanarienvögeln, die durch Plasmodium relictum (GRASSI und VELETTI) seu Proteosoma praecox, infiziert waren. Atebrin zeigt bei dieser Versuchsanordnung die gleiche chemotherapeutische Wirkungsbreite von 1 : 30 wie Plasmochin. In absoluten Zahlen war Atebrin 15mal weniger wirksam als Plasmochin und 4mal wirksamer als Chinin. Bei einer manifesten Infektion wirkt Atebrin genau so wie Plasmochin, d. h. bereits nach 24 Stunden findet eine weitere Vermehrung der Parasiten nicht mehr statt, nach 3 Tagen findet man entweder gar keine oder nur ganz vereinzelte Plasmodien, wobei die erwachsenen Parasiten und die Geschlechtsformen fehlen. Aber selbst bei größten Dosen Atebrin, an mehreren Tagen hintereinander gegeben, kann man ebensowenig wie mit Plasmochin eine Sterilisierung des Blutes erreichen. Wenige Tage nach Aussetzen des Präparates erscheinen die Plasmodien wieder im Blut (latente Infektion). Der Unterschied zwischen Plasmochin und Atebrin bei dieser Versuchsanordnung ist lediglich, daß ersteres das Auftreten der Parasiten bis zu 6 Wochen, in einzelnen Fällen überhaupt verhindern kann, während Atebrin dazu nicht imstande ist.

KIKUTH zog nun andere Vogelmalariastämme, Pl. elongatum (HUFF) und das von ihm gefundene Pl. circumflexum, zu den Versuchen heran. Doch obwohl die Geschlechtsformen beider Parasiten durch ihre sichelförmige Gestalt Ähnlichkeit mit denen des Pl. falciparum des Menschen zeigten, waren die Ergebnisse die gleichen und ein Rückschluß auf den Angriffspunkt unmöglich. 1927 teilten GODOY und LACORTE mit, daß Plasmochin zwar die Geschlechtsformen von Hämoproteus der Taube vernichtet, aber keine Wirkung gegenüber

den Schizonten hat. COLLIER und KRAUSE (1919) sowie FOURNEAU (1931) konnten das gleiche für Haemoproteus orizivorae (ANSCHÜTZ) der Reisfinken bestätigen. Die letztgenannte Infektion zeigt die Besonderheit, daß nur die Geschlechtsformen, die Gameten, im peripheren Blutkreislauf anzutreffen sind, während die asexuellen Stadien in den Endothelzellen der inneren Organe leben. Eine Prüfung der Malariamittel Chinin, Atebrin und Plasmochin an diesem Modellversuch zeigte, daß Atebrin und Chinin im Gegensatz zu Plasmochin die Gameten von Haemoproteus orizivorae nicht beeinflussen. Damit wurde der prinzipielle Unterschied zwischen Plasmochin einerseits und Atebrin und Chinin andererseits unzweifelhaft und Plasmochin als Gametenmittel erkannt. Die folgende Überlegung führte dann zur Erkenntnis, daß Atebrin und Chinin Schizontenmittel sind.

Behandelt man die Hämoproteusinfektion der Reisfinken mit Plasmochin, so verschwinden die Gameten, aber nur vorübergehend. Als Ursache dieser Rezidive faßt KIKUTH die in den Endothelien der inneren Organe vorhandenen Schizonten auf, die durch Plasmochin nicht oder nur wenig beeinflußbar waren. Aus ihnen entstehen immer wieder neue Geschlechtsformen. Sind Atebrin und Chinin Schizontenmittel, dann muß es möglich sein, bei gleichzeitiger Anwendung von Plasmochin einerseits und Atebrin oder Chinin andererseits die Infektion vollkommen zum Verschwinden zu bringen, wobei es dann dem jeweiligen Schizontenmittel zufällt, die ungeschlechtlichen Formen zu vernichten.

Auf diese Weise vermutete KIKUTH im Atebrin ein Schizontenmittel, die klinischen Versuche von SIOLI (1932) und PETER (1932) haben das bewiesen. Es ist also durch die Versuchsanordnung von KIKUTH tatsächlich möglich, schon im chemotherapeutischen Versuch Schizonten- und Gametenmittel zu unterscheiden. Die gametozide Wirkung von Plasmochin war zuerst in der Klinik von MÜHLENS (1926) und ROEHL (1927), unabhängig voneinander, erkannt worden.

Nach diesen Erfolgen war es natürlich, daß man versuchte, auch das Problem der kausalen Prophylaxe durch die Chemotherapie anzugreifen. Die Brüder SERGENT (1922) haben Versuche in dieser Richtung bei Vogelmalaria mit Chinin durchgeführt. Ihre Frage, ob Chinin die eingedrungenen Sporozoiten vernichten kann, mußten sie mit nein beantworten. RUSSEL und NONO (1932) und TATE und VINCENT (1933) kamen mit Plasmochin ebenfalls zu negativen Ergebnissen. KIKUTH hat zusammen mit GIOVANNOLA (1933) Vergleichsversuche mit Atebrin, Plasmochin und Chinin veröffentlicht.

KIKUTH verwendet Pl. cathemerium und Pl. praecox s. relictum. Als Überträger wurde Culex pipiens benutzt. Sobald die Speicheldrüsen der infizierten Mücken Sporozoiten zeigen, kann man die Vögel entweder durch diese infizierten Culexmücken stechen lassen, oder man präpariert die Speicheldrüsen heraus und injiziert ihre Aufschwemmung mit Hilfe einer Spritze. Der erste Weg entspricht den natürlichen Bedingungen zwar in sehr viel größerem Maße, er ist jedoch für Experimente auf großer Basis ungeeignet, weil er nicht mit Sicherheit die tatsächlich erfolgte Infektion verbürgt. RUSSEL und NONO (1932) konnten z. B. von 88 Vögeln durch Mückenstich nur 2 infizieren.

Die prophylaktische Behandlung wurde nach ROEHL durchgeführt. Die Inkubationszeit bei der Vogelmalaria beträgt 7—8 Tage. Es war also notwendig, die Prophylaxegaben so zu beschränken, daß man nicht über die Inkubationszeit hinauskam und die beabsichtigte Prophylaxe zu einer Therapie

wurde. KIKUTH und GIOVANNOLA (1933) haben die prophylaktische Behandlung 4—5 Tage durchgeführt. Als Ergebnis der Versuche geben die Verfasser an, daß weder Chinin noch Plasmochin und Atebrin als kausale Prophylaktika zu bezeichnen, d. h. imstande sind, die Sporozoiten von Pl. cathemerium und Pl. praecox im Vogelkörper zu vernichten. Hingegen war sehr bemerkenswert, daß Atebrin in der Mehrzahl der Fälle das Auftreten der Infektion wesentlich verzögern, in einigen Fällen sogar verhindern konnte. Die Verfasser erklären diese Wirkung als eine therapeutische, hauptsächlich bedingt durch die Eigenschaft des Atebrins, lange im Körper zu verweilen.

Die Affenmalaria (Pl. knowlesi u. a.) wurde besonders in tropischen Gegenden, wo dieses Versuchsmaterial leicht zu beschaffen ist, herangezogen (ROW, DALAL und GOLLERKERI 1933, CAMPBELL, CHOPRA und MUKERJEE 1933, KNOWLES 1933, CHOPRA und DAS GUPTA 1933, 1934). Einen Vorteil, den die Affeninfektion bietet, hat NAUCK (1934) ausgenützt. Beim Rhesusaffen verläuft die Infektion foudroyant, also in Form einer akuten Erkrankung, beim Cynomolgus zeigt die Erkrankung im Gegensatz dazu das Bild einer chronisch verlaufenden Infektion. Der Affenversuch bietet also die Möglichkeit, Medikamente an beiden Verlaufsformen, der akuten, wie der chronischen zu erproben. NAUCK (1934) konnte so die Verschiedenheit in der Wirkung von Atebrin und Chinin in bezug auf Wirksamkeit und Schnelligkeit gegenüber Pl. knowlesi feststellen. Weiter gestattet die Größe des Versuchstieres speziellen Fragen nachzugehen, und MALAMOS (1934) z. B. gelang es nachzuweisen, daß Milzentfernung, wie Blockierung des RES. keinen Einfluß auf die therapeutische Wirkung von Atebrin besitzen.

Die von WAGNER-JAUREGG in die Therapie der progressiven Paralyse eingeführte künstliche Überimpfung von Malariaparasiten wurde schon 1924/25 von WARRINGTON YORKE und JAMES zur Prüfung der Heilwirkung von Chinin herangezogen. Auf diese Versuche wurde auch zur Prüfung der synthetischen Mittel zurückgegriffen. SIOLI hat sowohl Plasmochin (1926) wie Atebrin (1932) bei der künstlichen Infektion des Paralytikers geprüft und so die ersten Erfahrungen am Patienten gewonnen.

Die Prüfung von Malariamitteln am künstlich infizierten Paralytiker bietet große Vorteile, denn sie erlaubt dem Untersucher exakte Dosierung der Infektion, wie des Therapeuticums und genaue Beobachtung des Patienten. Daher ist es nicht nur möglich, eine Wirkung auf Parasiten allgemein festzustellen, sondern auch Spezialfragen einer Lösung zuzuführen. Abgesehen davon ist diese Versuchsanordnung auch für die Feststellung der Verträglichkeit vorzüglich geeignet. Tatsächlich waren die Arbeiten am künstlich infizierten Paralytiker besonders erfolgreich, wie die klassischen Arbeiten von JAMES und Mitarbeitern (1931, 1932, 1933, 1934, 1935) zeigen.

Bevor wir auf die Hauptpunkte dieser Forschungen eingehen, muß aber hervorgehoben werden, daß — so erfolgreich diese Untersuchungen waren — eine bedingungslose Übertragung ihrer Ergebnisse auf die natürliche Malaria nicht möglich ist, und daß man sie vielleicht mit SCHULEMANN (1935) am besten als einen verlängerten Laboratoriumstest bezeichnen kann, der uns Richtlinien gibt und erlaubt, Kritik an den Versuchen bei natürlicher Malaria zu üben. HOOPS (1933), GILL (1933), THOMPSON (1933, 1935), PETER (1935), SCHULEMANN (1935) und andere haben auf die Besonderheiten der künstlichen Infektion

des Paralytikers hingewiesen, die grundlegende Unterschiede zur natürlichen Infektion bedingen. Auch die Malariakommission des Völkerbundes hat sich dieser Auffassung nicht verschlossen, als sie ihrem dritten Rapport (1933) den Untertitel „Principles of treatment based on the results of controlled experiments" gab.

Die Tatsache, daß es sich bei Paralytikern um schwer nervengeschädigte Patienten handelt, daß ein gewisses Widerspiel zwischen Syphilis und Malaria bestehen muß, und endlich, daß der Zustand, den man bei bakteriellen Erkrankungen mit Immunität bezeichnet, in diesen Fällen völlig fehlt, ist besonders hervorzuheben. Abgesehen davon erfolgt die Infektion der Paralytiker meist durch Bluttransfusion, also die Übertragung der Infektion durch Merozoiten, während nur eine Übertragung durch Sporozoiten den natürlichen Verhältnissen ungefähr entsprechen würde. Dieser Hinweis, der in keiner Weise die Wichtigkeit und Unentbehrlichkeit der künstlichen Infektion für die Malariaforschung herabsetzen soll, war notwendig, da tatsächlich Fehlschlüsse durch schematische Übertragung der Ergebnisse vom Paralytiker auf die Praxis gezogen worden sind. So glaubten CIUCA und Mitarbeiter (1930, 1932) durch Versuche am malariainfizierten Paralytiker und SWELLENGREBEL und DE BUCK (1931) durch Versuche am künstlich schwerstinfizierten Freiwilligen berechtigt zu sein, die rückfallverhütende Wirkung von Plasmochin in Abrede zu stellen, während die Praxis sie schlagend bewiesen hat (SINTON 1928, 1930, 1936, MANIFOLD 1931, JARVIS 1932, DIXON 1933, AMY und BOYD 1936 u. a.).

Die Arbeiten von JAMES (1931, 1932, 1933, 1934, 1935) im einzelnen zu besprechen, ist hier nicht möglich. Sie haben zur Erkenntnis dessen, was die synthetischen Mittel leisten können, wesentlich beigetragen und haben weiterhin neue Erkenntnisse über den ungestörten wie den durch verschiedene Therapeutica geänderten Ablauf der Malariainfektionen gegeben. Durch die JAMESschen Arbeiten wurde auch die für die Praxis sehr wichtige Frage der Rückfälle beleuchtet. Die Erkenntnis, daß eine behandelte Vivaxinfektion mit ziemlicher Regelmäßigkeit nach 8 Monaten einen späten Rückfall aufweist, verdanken wir diesen Forschungen. Für den Epidemiologen ist sie (Frühjahrsrückfälle, zweite Welle von Epidemien) von größter Bedeutung.

Was die synthetischen Malariamittel anbelangt, sind die Versuche von JAMES, abgesehen von therapeutischen Erkenntnissen, besonders mit Rücksicht auf die Prophylaxe, von Bedeutung geworden. JAMES hat in systematischen Untersuchungen, und zwar bei Infektionen, die durch Mückenübertragungen gesetzt wurden, den prophylaktischen Wert von Atebrin, Plasmochin und Chinin sowohl bei Vivax- wie bei Falciparuminfektionen studiert. Die Medikamente wurden am Tage vor der Infektion und die anschließenden 5 oder 6 Tage gegeben. Chinin hatte selbst in großen Dosen keine verhütende Wirkung, wohingegen sowohl Atebrin als auch Plasmochin eine Beeinflussung zeigten. Beide Medikamente konnten Tropicainfektionen völlig verhüten; bei Tertianainfektionen kam es zwar teilweise zu Anfällen, die Inkubationszeit war jedoch bis zu 8 und mehr Monaten verlängert. In einer zweiten Versuchsanordnung wurden große Dosen am Abend vor der Infektion und am Tage der Infektion gegeben, und zwar von Chinin je 3,0 g, von Plasmochin je 0,08 g und von Atebrin je 0,6 g. Bei Chinin ergab sich keine Beeinflussung der Inkubationszeit, bei Plasmochin wurde ein Teil der Patienten geschützt, bei Atebrin war keine

Infektion festzustellen. JAMES schließt daraus, daß sowohl Plasmochin wie Atebrin eine gewisse kausal-prophylaktische Wirkung zukommt.

In seiner letzten mir zugänglichen Prophylaxearbeit faßt JAMES (1936) seine Erfahrungen vom Standpunkt der Epidemiologie zusammen, indem er die Frage der späten Rückfälle beleuchtet. Hier stellt er unter anderem auch fest, daß es möglich ist, mit drei Tabletten Atebrin (0,3 g) täglich, am Tage vor der Infektion und an den folgenden 5—6 Tagen die meisten Sporozoiten von Pl. vivax abzutöten. Werden nicht alle getötet, kommt es zu einem Rückfall, ungefähr 8 Monate nach der Infektion.

Für die experimentelle Auffindung eines kausalen Prophylaktikums wäre es weiterhin wesentlich, zu wissen, welchen Weg die in den Wirtsorganismus eingedrungenen Sporozoiten nehmen, ehe sie als Ringformen in den roten Blutkörperchen erscheinen. Die von SCHAUDINN begründete Theorie, daß die Sporozoiten direkt in die Erythrocyten eindringen, ist wohl heute verlassen. JAMES hat vor Jahren schon die Vermutung ausgesprochen, daß die Sporozoiten nach Eindringen in den Wirtskörper wahrscheinlich in dessen retikuläre Zellen gelangen und dort ihren ungeschlechtlichen Entwicklungszyklus vollenden. Einer kürzlich erschienenen Notiz (Nature, 27. März 1937) ist zu entnehmen, daß es JAMES gelungen ist, seine Theorie zu beweisen. Er benutzte Haushühner, infiziert mit Plasmodium gallinaceum, und zwar einen von BRUMPT, Paris, isolierten Stamm. JAMES und TATE konnten einwandfrei Entwicklungsformen in den reticuloendothelialen Zellen der Milz, der Leber, der Nieren und besonders in den Endothelien der Blutcapillaren des Gehirns nachweisen. Der Modellversuch zur Auffindung eines kausalen Prophylaktikums scheint hiermit gegeben.

Als Überleitung zum klinischen Teil seien noch einige Worte über die *Wirkungsweise* angefügt. Ob die Wirkung von Chinin eine direkte oder indirekte ist, scheint auch heute noch unentschieden. Ein exakter wissenschaftlicher Beweis für die eine oder andere Theorie ist nicht erbracht worden.

Auch bei den synthetischen Mitteln hat man sich mit dieser Frage befaßt und besonders mit Atebrin verschiedentlich Versuche unternommen, eine Klärung zu finden. Bei Plasmochin hat sich ROEHL (zit. S. 97) bei seinen ersten Versuchen für eine direkte Wirkung ausgesprochen. Auch KIKUTH vertritt diese Ansicht (1935, 1937). MÜHLENS (1927) hat destruktive Formen von Tropicagameten nach Plasmochin beschrieben, was ebenfalls eher für eine direkte Wirkung spricht. MANSON-BAHR und WALTERS (1934) endlich konnten an einem geeigneten Fall zeigen, daß Plasmochin so rasch die Kugelung der weiblichen und die Geißelung der männlichen Gameten verhindert, daß eine direkte Wirkung sehr wahrscheinlich wird. Plasmochin dürfte demnach eine starke direkte Wirkungskomponente besitzen.

Bei Atebrin spricht alles dafür, daß die Wirkung eine direkte ist. Die Arbeit von MALAMOS (1934), aus der hervorgeht, daß das RES. keinen Einfluß auf die Atebrinwirkung hat, haben wir bereits erwähnt. Veränderungen der Parasiten nach Atebrin sind zuerst durch JAMES (1934) festgestellt worden. Er beschreibt sie als Klumpung des Pigmentes, Vakuolisierung des Plasmas und allmähliche Auflösung der Chromatinsubstanz des Kernes. Sehr interessante Versuche gehen auf FISCHL und SINGER (1934) zurück, die nachweisen konnten, daß Atebrin von den Malariaparasiten elektiv gespeichert wird. Durch Alkohol

lassen sich die auch in nicht infizierten roten Blutkörperchen gespeicherten Atebrinmengen auswaschen, hingegen läßt sich das in den Malariaparasiten gespeicherte Atebrin auch durch lange Behandlung mit Alkohol nicht entfernen. Eine kürzlich erschienene Arbeit von NAUCK und MALAMOS (1936) spricht sich gleichfalls für eine direkte Wirkung von Atebrin gegen die Parasiten aus und stellt degenerative Veränderungen der Parasiten nach Atebringebrauch fest, die von den durch Chinin gesetzten Destruktionsformen deutlich verschieden waren. Diese Degenerationsformen waren bei unversehrtem RES., wie nach Splenektomie und Blockade in gleicher Weise festzustellen. Bei der Affenmalaria haben CHOPRA, GANGULY und ROY (1936) eine gleiche Feststellung gemacht, und zwar nach einmaliger intravenöser oder intramuskulärer Injektion. Die größte Konzentration des Mittels im Blut war nach $^1/_2$—6 Stunden erreicht. Die Verminderung der Parasiten geht mit der Verminderung der Atebrinkonzentration im Blut parallel, und die Verfasser schließen, daß Atebrin im Gegenstaz zu Chinin, das sie vergleichsweise untersucht haben, eine direkte Wirkung auf die Parasiten besitzt. Immerhin scheint ihrer Meinung nach diese direkte Wirkung für die endgültige Vernichtung der Parasiten nicht auszureichen, und sie halten es für wahrscheinlich, daß die durch Atebrin direkt geschädigten Parasiten erst durch die Abwehrkräfte des Körpers vernichtet werden. Ein weiterer Versuch (CHOPRA, DAS GUPTA und ROY 1936) zeigte, daß nach der Versuchsanordnung von KIRSCHBAUM (1923) eine Atebrin-Kochsalzlösung 1:50000 die Parasiten eines stark infizierten Blutes in 24 Stunden zu zerstören vermag, so daß ein nachfolgender Infektionsversuch negativ verläuft. Auch HECHT (1936) (s. S. 94) bringt zum Ausdruck, daß die direkte Wirkung des Atebrins als gesichert anzusehen ist.

Da man aus den klinischen Erfahrungen den gleichen Eindruck gewinnt, kann man heute als feststehend annehmen, daß Atebrin in der Hauptsache direkt auf die Parasiten wirkt, wodurch aber nicht behauptet sei, daß zur restlosen Vernichtung aller Parasiten einer Infektion nicht auch die Abwehrkräfte des Körpers mitwirken müssen. Die von SCHLOSSBERGER (1937) für alle Chemotherapeutica geäußerte Ansicht, daß geeignete chemische Verbindungen Krankheitserreger primär schädigen, während ihre Vernichtung sekundär durch die Abwehrkräfte des Wirtskörpers erfolgt, dürfte in besonderem Maße für Atebrin und Plasmochin zutreffen.

Behandlung des Malaria-Anfalles.

In der therapeutischen Anwendung der synthetischen Malariamittel lassen sich zwei große Gebiete unterscheiden, die Behandlung des einzelnen Malariaanfalles, wobei also das Einzelindividuum im Vordergrund steht, und Sanierungsmaßnahmen, die vornehmlich die Allgemeinheit berücksichtigen. In diesem Abschnitt soll die Behandlung des Einzelindividuums wiedergegeben werden, im nächsten therapeutische Maßnahmen im Sinne einer Sanierung.

Vorher scheinen einige Betrachtungen am Platz, die für das Verständnis jeder therapeutischen Maßnahme bei Malaria unerläßlich sind. Bei einer Krankheit, die praktisch in der ganzen Welt vorkommt und daher bei den verschiedensten Rassen und unter den verschiedensten äußeren Umständen, ist es für eine kritische Beurteilung des therapeutischen Vorgehens notwendig,

sich diese Umstände immer gegenwärtig zu halten. Sie erklären viele der in der Literatur zum Ausdruck kommenden scheinbaren Widersprüche.

Das Ergebnis jeder Malariatherapie ist im weiten Maße abhängig von den Tagesdosen bzw. Kurdosen des oder der verordneten Präparate. Beide sind bedingt durch die besonderen Eigenheiten des Patienten, durch die Art des infizierenden Malariastammes und schließlich durch die Umwelt des Patienten, wozu vorzüglich die Infektionsmöglichkeiten zu rechnen sind. Beim Patienten selbst spielt neben seiner körperlichen Verfassung die Rassenzugehörigkeit eine gewisse Rolle. Man machte auch mit den synthetischen Malariamitteln die Erfahrung, daß die eine Rasse größere Dosen verträgt, die andere dagegen empfindlicher ist. Die britisch-indische Armee (AMY 1935), die Atebrin-Plasmochin als Standardbehandlung eingeführt hat, bringt das zum Ausdruck, indem sie dem Europäer 0,03 g Plasmochin täglich gibt, während der Eingeborene 0,01—0,02 g erhält. Die Rassenzugehörigkeit bedingt auch im weiten Maße die Lebensgewohnheiten einschließlich der Ernährung, Faktoren, die die Wirksamkeit von Präparaten entscheidend beeinflussen können.

Die Frage der sog. Malariaimmunität wurde schon in der Einleitung gestreift. Zusammenfassende Darstellungen erschienen von CIUCA, BALLIF und Mitarbeiter (1934), THOMPSON (1935), ASHFORD (1936), BASTIANELLI (1936) und CHOPRA und MUKHERJEE (1936). Der Nachweis von Immunstoffen ist bisher bei Malaria noch nicht gelungen. Die Versuche, durch Übertragung von Serum oder Blut malariainfizierter Paralytiker, die schon längere Zeit infiziert waren, bei frisch-infizierten Patienten den klinischen und parasitologischen Verlauf der Malariainfektion zu beeinflussen, scheinen nicht überzeugend (SOTIRIADES 1936). Auch vielfache Versuche, eine serologische Reaktion auf Basis der Komplementfixierung zu finden (ZIEMANN 1913, THOMPSON 1918, KINGSBURY 1927), waren erfolglos. Ähnlich wie bei der Vogel- und Affenmalaria (TALIAFERRO 1928, MULLIGA 1932, SINTON 1932, KRISHAN 1933 u. a.) scheint die Resistenz gegen Neuinfektionen auch beim Menschen an eine vorhandene latente Infektion mit demselben Stamm gebunden. Ob daneben noch eine echte Immunität existiert, wie von manchen Autoren (CLARK und KOMP 1936 u. a.) angenommen wird, ist heute noch nicht zu entscheiden (THOMPSON 1935). Nach CANON und TALIAFERRO (1931) spielt die Phagocytose durch das RES., besonders von Milz und Leber, bei der Vogelmalaria eine ausschlaggebende Rolle. Ebenso ist durch KRISHAN, LALL, NEPIE (1932) u. a. die alte Theorie von BIGNAMI und MACHIAFAVA (1894) bestätigt worden, daß auch bei menschlichen Infektionen das RES., d. h. seine Aktivierung, eine grundlegende Bedeutung hat. Die parasitenhaltigen Blutkörperchen werden phagocytiert.

Die Arbeiten von BROWN (1933, 1934) über die Verschiedenheit der elektrischen Spannung normaler und infizierter roter Blutkörperchen lassen die Vermutung wahrscheinlich werden, daß die Reduktion der elektrischen Spannung, die bei infizierten roten Blutkörperchen festgestellt werden konnte, die Phagocytose begünstigt. CHOPRA und Mitarbeiter (1933, 1935) konnten bestätigend nachweisen, daß die stärkste Reduktion diejenigen roten Blutkörperchen zeigten, die vollerwachsene Schizonten beherbergten.

Für den therapeutischen Effekt ist wesentlich, ob ein Patient behandelt wird, der zum erstenmal mit der Infektion in Berührung kommt (Erstinfektion) oder ein Patient, der schon wiederholt Infektionen durch Malariaplasmodien

ausgesetzt war. Man weiß weiter aus Erfahrung, daß Patienten aus endemischen Gebieten, die also von Kindheit auf Infektionen ausgesetzt waren, im allgemeinen leichter therapeutisch beeinflußt werden können, als Personen, die zum erstenmal mit der Infektion in Berührung kommen, wie Säuglinge endemischer Gebiete und Erwachsene, die erstmalig in eine Malariagegend gelangen. Es bestehen wohl lokale Unterschiede, aber im allgemeinen ist festzuhalten, daß in hyperendemischen Gegenden Kinder vom 6. Lebensmonat an eine Parasitenrate von 100% zeigen, die in der Pubertät auf ein Drittel, bei Erwachsenen auf ein Viertel der Bevölkerungszahl herabsinkt (ASHFORD 1936). Kinder vom 1.—3. Jahr werden klinisch im allgemeinen am schwersten betroffen. Vom 4. Jahr an scheint dann der Körper eine gewisse Widerstandsfähigkeit zu entwickeln, die zwischen dem 16. und 20. Jahr voll ausgebildet ist.

Andererseits ist diese sog. Immunität aber keineswegs zu überschätzen, denn einmal wird sie durch andere Krankheiten usw. sehr leicht durchbrochen, dann aber stehen die Opfer an Säuglingen und Kleinkindern, die die Erzielung dieser Immunität fordert, wohl in keinem Verhältnis zum möglichen Ergebnis (HOOPS 1933, THOMPSON 1933, 1935, DINGER 1936). Es besteht bestenfalls darin, daß der Patient eine erhöhte Resistenz für den homologen Stamm entwickelt (KORTEWEG und Mitarbeiter 1924, MÜHLENS und KIRSCHBAUM 1924, JAMES 1931, ROGERS und MEGAW 1935) und auch da nur gegen die Trophozoiten, nicht gegen die Sporozoiten (BOYD und KITCHEN 1936). Auch rassenmäßige Unterschiede lassen sich in dieser Beziehung feststellen. KORTEWEG und Mitarbeiter glauben z. B., grundlegende Unterschiede in der Art der Immunität zwischen Westafrikanern und der Bevölkerung von Java feststellen zu können. Ob der Europäer in den Tropen eine derartige Resistenz überhaupt entwickeln kann, ist heute noch umstritten, und selbst wenn das der Fall wäre, ist es mehr als zweifelhaft, ob ihm diese „Immunität" zum Vorteil gereicht (THOMPSON 1935).

Es wurde auch die Frage aufgeworfen, ob in endemischen Gebieten eine früh einsetzende Behandlung des einzelnen Falles bzw. die Durchbehandlung einer Gesamtbevölkerung die Entwicklung der Immunität stören könne. Die Malariakommission des Völkerbundes (1933) glaubt, auf Grund experimenteller Ergebnisse diese Frage bejahen zu können, und rät, die Entwicklung der Immunität beim einzelnen Patienten dadurch zu unterstützen, daß man ihn vor der Behandlung einige Malariaanfälle durchmachen läßt. Die praktische Erfahrung wandte sich sehr energisch gegen diese Ansicht (HOOPS 1933, VAN NITSEN 1934 u. a.). Auch BASTIANELLI (1936) vertritt in seiner klassischen Abhandlung über Immunität bei Malaria diese Ansicht. CORRADETTI (1936) konnte an künstlich infizierten Patienten zeigen, daß die Malariaimmunität sich auch dann entwickelt, wenn der Erstanfall gleich zu Beginn und energisch behandelt wird — vielleicht etwas langsamer, als wenn die Behandlung erst nach dem fünften oder zehnten Anfall einsetzt — und daß die mögliche Entwicklung einer Immunität durch therapeutische Maßnahmen nicht entscheidend beeinflußt werden kann. Ebenfalls stellen LEGA und CASINI (1936) auf Grund ihrer Beobachtungen fest, daß systematische Behandlung die Entwicklung der Immunität nicht stört.

Die Infektionsmöglichkeiten für Personen, die in einem bestimmten Gebiet leben, sind durch zwei Komponenten gegeben: durch die Anzahl der vor-

handenen Mücken und durch den Prozentsatz der infizierten Mücken. Wenn zahlreiche Mücken vorhanden sind, ist die Möglichkeit, daß sie die Infektion von menschlichen Parasitenträgern aufnehmen, größer; wenn der Sporozoitenindex hoch liegt, ist die Gefahr, daß gesunde Menschen infiziert werden, verstärkt. Nicht nur epidemiologisch, sondern auch für das Einzelindividuum sind diese Verhältnisse wichtig. Außerdem spielt aber noch die Stärke der Infektion eine Rolle. In einer Gegend mit stark infizierten Bewohnern werden auch die Mücken stark infiziert sein, und so wird auch die Infektion, die durch den Stich der einzelnen Mücken gesetzt wird, massiv ausfallen. Andererseits besteht in einer mückenreichen Gegend die Wahrscheinlichkeit, daß der Patient von mehreren Mücken gestochen wird und dadurch ebenfalls eine massive Infektion zustande kommt. Daß aber die Intensität der Infektion die Schwere des Krankheitsbildes und dadurch ihre therapeutische Beeinflußbarkeit maßgeblich bestimmt, haben die experimentellen Untersuchungen von JAMES und Mitarbeiter u. a. gezeigt.

Endlich spielen die äußeren Umstände, unter denen der Patient lebt, gerade bei der Malaria eine sehr große Rolle. Wenn man von Malariatherapie spricht, vergegenwärtigt man sich nur selten, daß nur ein geringer Prozentsatz der tatsächlich infizierten Patienten einer nach unserem heutigen Wissen ausreichenden Kur unterworfen werden kann. Für Indien rechnet SINTON (1935) mit mindestens einer Million Malariakranker pro Jahr und stellt fest, daß von diesen höchstens ein Zehntel medikamentös behandelt wird. Wenn auch nicht in allen Malariagegenden die gleichen Verhältnisse herrschen, so bleiben doch sehr viele Malariapatienten unbehandelt oder werden nur anbehandelt bzw. behandeln sich selbst nur so lange, als klinische Symptome das Tagewerk stören. Aber auch therapeutische Maßnahmen unter ärztlicher Kontrolle werden durch die Einstellung des Patienten oft nicht mehr erreichen können, und diejenigen Fälle, die unter ärztlicher Aufsicht lege artis durchbehandelt werden, sind sicher die Minderzahl. Diese Tatsache muß man sich vergegenwärtigen, wenn man kritisch den Wert der synthetischen Malariamittel beurteilen will. Leider ist in der Literatur Anbehandlung und Durchbehandlung wiederholt verwechselt worden.

Eine wichtige Erkenntnis, zu der die synthetischen Malariamittel geführt haben, ist die Differenzierung der Therapeutica in Schizonten-, Gameten- und Sporozoitenmittel (JAMES 1932, SCHULEMANN 1932). Solange es nur Chinin gab, sprach man von einem Malariamittel per se, und nicht alle Ärzte waren sich wohl darüber klar, daß Chinin nicht alle Formen gleichmäßig beeinflußt. Diese Unterscheidung wurde erst durch die synthetischen Mittel Allgemeingut, indem man Atebrin als typisches Schizontenmittel — ähnlich wie Chinin — und Plasmochin als Gametenmittel erkannte. Dabei zeigten sich Unterschiede bei den verschiedenen Malariaparasiten, indem Pl. vivax, malariae und ovale in ungefähr gleicher Weise reagierten, während das Pl. falciparum eine gewisse Sonderstellung einnahm.

Atebrin wirkt sowohl auf die Schizonten wie auf die Gameten der ersten Gruppe, auf die ungeschlechtlichen Formen aber deutlich stärker. Durch Auszählung der verschiedenen Parasitenformen, im Vergleich zu der Zahl der weißen Blutkörperchen, konnte schon bei der ersten Prüfung natürlich infizierter Patienten gezeigt werden, daß Atebrin die stärkste Wirkung auf die Ringe und frühen

Entwicklungsformen von Pl. vivax besitzt und daß die Wirkung gegen die geschlechtlichen Formen dieser Parasiten deutlich schwächer ist (PETER 1932). Die Befunde wurden von MÜHLENS (1932) und CABRAL (1936) bestätigt. MÜHLENS (1932) u. a. haben die Wirkung auf Pl. malariae feststellen können, die Beeinflussung von Pl. ovale beschreiben MANSON-BAHR und MUGGLETON (1937).

Bei der gleichen Versuchsanordnung zeigte sich bei Pl. praecox, daß nur die Ringformen durch Atebrin vernichtet werden, die Gameten hingegen unbeeinflußt bleiben, und sogar zahlenmäßig eine Vermehrung im peripheren Blut erfahren (PETER 1932, 1935). THONNARD-NEUMANN (1932) spricht die Vermutung aus, daß die Gameten durch Atebrin in das periphere Blut gelockt werden. Auch SICCART (1933) und DECOURT (1936) konnten die Vermehrung der Gameten im peripheren Blut bestätigen.

Das Fieber des akuten Anfalles wird durch Atebrin in 2—3 Tagen beeinflußt (NOCHT und MAYER 1936). DUNCAN (1933) sah bei Behandlung von 400 Personen bei Malaria tertiana im Durchschnitt nach 44 Stunden, bei Malaria tropica nach 46—48 Stunden den völligen Temperaturabfall.

Auch Plasmochin wurde ursprünglich von MÜHLENS (1926), SIOLI (1926), ROEHL (1927) auf seine Wirkung gegen die Fieber erzeugenden ungeschlechtlichen Entwicklungsformen geprüft. Um einen dem Chinin entsprechenden Erfolg zu erzielen, waren Dosen von 0,06—0,08 g und mehr Plasmochin pro die nötig. Diese Dosen zeigten sich bei der Nachprüfung als toxisch (CORDES 1926, BÄRMANN und SMITS 1927, MANSON-BAHR 1927). Nach der Entdeckung des Atebrins ist die Behandlung von Malariafieberanfällen mit reinem Plasmochin völlig verlassen. Doch schon die ersten Prüfer MÜHLENS (1926) und ROEHL (1927) erkannten, unabhängig voneinander, die hervorstechendste Eigenschaft des Plasmochins, nämlich seine starke und ausgesprochene Wirkung auf die geschlechtlichen Formen aller Malariaparasiten, besonders auch auf die bis dahin unbeeinflußbaren Gameten des Pl. falciparum. Diese ersten Befunde wurden von allen Autoren bestätigt.

Der zweite wichtige Wirkungsbereich des Plasmochins, der empirisch in der Praxis gewonnen wurde, ist seine Fähigkeit, besonders bei Malaria tertiana und quartana Rückfälle in stärkerem Maße zu verhüten als alle anderen bisher bekannten Malariamittel (SINTON 1930, 1935, NOCHT und MAYER 1936, s. S. 110).

Auf diesen grundlegenden Erkenntnissen fußend, hat SCHULEMANN (1935) ein Schema der Behandlung, d. h. ein medikamentöses Vorgehen vorgeschlagen, das versucht, sämtliche Möglichkeiten auszunutzen, die die synthetischen Mittel bieten. Dieser Vorschlag lautet:

5—7 Tage 0,3 g Atebrin täglich,
3—5 Tage 0,02—0,03 g Plasmochin täglich.

Mit kleineren Variationen wird dieses Schema allgemein angewendet (AMY und BOYD 1936, BATTACHARJEE 1936, NOCHT und MAYER 1936, RUGE 1936, ZIEMANN 1936, MÜHLENS 1937 u. v. a.). Atebrin, das als Schizontenmittel die klinischen Symptome beeinflußt, wird im Anfall zuerst gegeben. Plasmochin als Gametenmittel und als rückfallverhütende Maßnahme schließt die Kur ab.

Die in den ersten Versuchen gegebene Tagesdosis von 0,2 g Atebrin (PETER 1932) hat sich als unzureichend erwiesen und die von MÜHLENS (1932)

vorgeschlagene Dosis von 0,3 g Atebrin für Erwachsene allgemein durchgesetzt. Nur in Ausnahmefällen werden höhere Dosen gegeben. So empfehlen z. B. NOCHT und MAYER (1936) bei sehr starken Patienten bzw. bei schwerer Infektion 0,4 g als Tagesdosis, und die Malariakommission des Völkerbundes (1933) hat sogar 0,6 g empfohlen. Diesen Erhöhungen der Tagesdosis liegt wohl die Überlegung zugrunde, daß man bei schweren Fällen und im Beginn der Behandlung durch eine erhöhte Konzentration des Medikamentes im Körper die Wirkung zu beschleunigen vermag. Das gleiche Ziel wird besser mit einer oder zwei intramuskulären Gaben (0,3 g pro die) erreicht (VARDY 1935, FIELD und NIVEN 1936).

Bei Plasmochin sind die rassenmäßigen und individuellen Verschiedenheiten in der Verträglichkeit größer als bei Atebrin, wobei Europäer größere Dosen zu vertragen, scheinen als z. B. die leichtgewichtigen Ostasiaten. So wird in der indischen Armee Europäern als Tagesdosis 0,03 g, den eingeborenen Tamilen 0,01—0,02 g verordnet (AMY 1936). Im allgemeinen schwankt die Dosis von 0,01—0,03 g (CHOPRA und CHAUDHURY 1935, MÜHLENS 1935, 1937, NEWMAN und CHALLAM 1935, BATTACHARJEE 1936, NOCHT und MAYER 1936).

Die Dauer der Atebrinbehandlung ist abhängig von der Schwere der Infektion und dem Zustand des infizierten Patienten. Die Fünftagekur mit 0,3 g Atebrin täglich wird am meisten angewandt (BALFOUR 1936, BHATTACHARYYA 1936, DECOURT 1936, DUNSCOMBE 1936, RADOJCIC 1936, SICAULT und MESSERLIN 1936, SOESILO 1936, ROSA, VALLI und MACCOLINI 1936 u. a.). Doch gibt es auch eine Reihe von Autoren, die die Siebentagebehandlung bevorzugen (MÜHLENS 1935, 1937, AMY und BOYD 1936, NOCHT und MAYER 1936, RUGE 1936). BARBOSA (1936) berichtet, daß man in Spanien von der ursprünglich 7—9 Tage durchgeführten Atebrinbehandlung in den letzten Jahren auf eine Fünftagebehandlung zurückgegangen ist. HOOPS (1935) gibt im allgemeinen 5 Tage; wenn er am 3. oder 4. Behandlungstag noch Fieber feststellt, wird die Kur auf 7 Tage verlängert. BATTACHARJEE (1936) empfiehlt, die Fünftagekur bei schweren Fällen zu wiederholen. Eine Ausdehnung der Kur über 7 Tage wird sowohl von HOOPS (1935) als von NOCHT und MAYER (1936) als zwecklos abgelehnt. Letztere Autoren halten auch eine Wiederholung der Kur für überflüssig. Im Gegensatz dazu behandelt MANSON-BAHR (1935) 10 Tage mit Atebrin und wiederholt diese Kur auch.

Die Dauer der anschließenden Plasmochinkur schwankt zwischen 3 und 5 Tagen (MÜHLENS 1935, 1937, BATTACHARJEE 1936, RUGE 1936, ZIEMANN 1936 u. v. a.). FARINAUD (1934, 1935), AMY und BOYD (1935) u. a. dehnen die Plasmochinkur auf 7 Tage aus. Ähnlich wie in der Tagesdosierung läßt sich bei Plasmochin auch in den Kurdosen ganz allgemein eine stärkere Individualisierung feststellen als das bei Atebrin der Fall ist. Das hängt, abgesehen von der Verträglichkeit, nicht zuletzt mit dem Effekt zusammen, den die einzelnen Therapeuten mit ihrem Vorgehen erzielen wollen.

Das Grundschema scheint für alle drei bzw. vier Malariaarten angezeigt. Bei Malaria tertiana und quartana wird durch die Plasmochinzugabe die Gametenwirkung verstärkt und die Rückfallverhütung intensiviert. Bei Malaria tropica ist die Kombination zur Vernichtung der Gameten erforderlich. Dieses Grundschema, das nach den heutigen Erfahrungen ein Maximum des Erreichbaren gewährleistet, wird daher dort angewendet, wo eine möglichst durch-

greifende Heilung erwünscht und möglich ist (Amy und Boyd 1936, Ruge 1936, Wallace 1936, Ziemann 1936). Wird die Behandlung in der einen oder anderen Weise gekürzt, oder werden die Dosen verringert, sind die Ergebnisse naturgemäß Teilergebnisse. Allerdings genügen diese oft völlig für den angestrebten Zweck. So glauben Chopra und Mitarbeiter (1936), daß Atebrin allein bei Tertiana und Quartana genau so gut wirkt wie eine Kombination von Atebrin und Plasmochin, daß aber bei Malaria tropica die Kombinationsbehandlung überlegen ist. Foy, Kondi und Peristeris (1936) fanden in wohlkontrollierten Feldversuchen nach Atebrin eine Rückfallrate von 12%, nach Chinin und Plasmochin eine solche von 20%, nach Chinin von 31% und bei den Kontrollfällen von 42%. Sie schließen daraus, daß für ihre Verhältnisse die reine Atebrinbehandlung genügt. So wird Atebrin in Fällen von Malaria tertiana und quartana wohl häufig allein angewandt, wenn man auch die Rückfallrate durch Plasmochin vielleicht noch günstiger gestalten könnte (s. S. 110). Auch bei Infektionen mit Pl. falciparum ist die reine Atebrinbehandlung empfohlen worden, besonders für Massenbehandlungen. Dann wird auf die Unterdrückung der klinischen Symptome der Hauptwert gelegt, welcher Anforderung die reine Atebrinbehandlung entsprechen kann (Hoops 1935, Simeons 1936). In Fällen endlich, in denen man aus äußeren Gründen nur Erhaltung der Arbeitsfähigkeit anstrebt (Selbstbehandlung), wird dieser Teileffekt vermutlich auch durch eine verkürzte Atebrinkur erreicht. Decourt (1936) geht in der Differenzierung so weit, daß er Erstinfektionen und Rückfälle prinzipiell verschieden behandelt wissen will. Er legt bei Erstinfektionen das Hauptgewicht auf die Quinacrine- (Atebrin-) Behandlung, während er bei Rückfällen grundsätzlich Quinacrine (Atebrin) zusammen mit der französischen Gametenmittelkombination Präquine-Rodoquine empfiehlt und auf die rückfallverhütende Wirkung den Hauptwert legt. Nocht und Mayer (1936) vertreten dagegen den Standpunkt, daß man jeden klinischen Rückfall, genau so wie das Erstlingsfieber, sofort und mit voller Dosis behandeln soll. In der Tropenpraxis wird sich außerdem eine scharfe Unterscheidung zwischen Erstanfall und Rückfall kaum immer treffen lassen.

Kinder und selbst Säuglinge vertragen Atebrin und Plasmochin im allgemeinen sehr gut (Nocht und Mayer 1936). Barrowman (1936) gibt in einem Vortrag, der sich besonders mit der Behandlung der Kinder beschäftigt, an, daß er die 3 Monate dauernde Chininbehandlung zugunsten einer 6tägigen Atebrinbehandlung verlassen hat und bei der Atebrinbehandlung eine geringere Rückfallrate sieht. Plasmochin verwendet er nicht in der Routinebehandlung, hingegen bei Rückfällen von Malaria tertiana oder bei hartnäckigem Persistieren der Tropicagameten. Er hat bei dieser Behandlung keine Nebenerscheinungen festgestellt. Kotikas (1936) empfiehlt nach Erfahrungen an 125 tertiana- und tropicainfizierten Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 10 Jahren eine Kombination von Atebrin und Plasmochin.

Die simultane Kombination des Gametenmittels Plasmochin mit einem Schizontenmittel — Chinin oder Atebrin — wurde verschiedentlich versucht. Die erste Kombination war Plasmochin compositum, bestehend aus 0,01 Plasmochin + 0,125 Chinin sulfuricum. Es wurden 6 Tabletten täglich 1 Woche lang gegeben und mit 4tägiger Pause und 3tägiger Behandlung, je nach Schwere des Falles, 4—6 Wochen nachbehandelt (Mühlens 1927).

Das nächste Kombinationspräparat war Chinoplasmin, bestehend aus 0,01 g Plasmochin und 0,3 g Chinin sulfuricum, das sich in der Praxis gut bewährte (DRENOWSKY 1931, KLIGLER und MER 1931). Die Behandlung erfordert bei 3—4 Tabletten täglich eine Kur von 14—21 Tagen. Die Ergebnisse sind günstig und auch die Rückfallraten wesentlich niedriger als nach reiner Chininbehandlung. MANIFOLD (1931) behandelte 3987 Soldaten mit 4 Tabletten 21 Tage lang. Er fand die Kombination sehr wirksam und bezeichnet sie mit Bezug auf Rückfälle als großen Fortschritt. PIEBENGA (1932) verglich in einer Anstalt für Geisteskranke, bei auf natürlichem Wege infizierten Malariapatienten, die jahrelang unter schärfster Kontrolle standen, die lange Chininbehandlung (3 Monate, etwa 45 g), die kurze Chininbehandlung (7 Tage, 7 g) und Chinoplasmin (3 Tabletten pro Tag für 14 Tage). Die Lang- und die Kurzchininbehandlung konnte Rückfälle nicht verhüten, während die Chinoplasminbehandlung keine bzw. nur ganz vereinzelte Rezidive ergab. Ähnlich äußerten sich JARVIS (1932), SLATINEANU und Mitarbeiter (1932), DIXON (1933), SWELLENGREBEL (1936) und ULTEE (1936).

Die simultane Verabreichung von Atebrin und Plasmochin wurde schon frühzeitig von MÜHLENS und FISCHER (1930, 1931) durchgeführt. Bei zwar guter Wirksamkeit der Kombination im Verhältnis 10 Teile Atebrin zu 1 Teil Plasmochin mußte die Erfahrung gemacht werden, daß bei vielen Patienten Nebenerscheinungen von seiten des Magen-Darmkanals auftraten, eine Erfahrung, die sowohl in Südamerika als auch im Fernen Osten einheitlich bestätigt wurde (s. S. 93). Diese Symptome wurden dem Plasmochin zur Last gelegt, und man hat daher versucht, bei der simultanen Kombination von Atebrin und Plasmochin die Plasmochindosis auf die Hälfte herabzusetzen (Atepetabletten). Die Verträglichkeit scheint dadurch tatsächlich gebessert, wie die Versuche von MANSON (1936) zeigen. Die Dosierung für diese Kombination ist: 3 Tabletten pro Tag, also 0,015 g Plasmochin + 0,3 g Atebrin. Die Dauer der Behandlung ist 5 Tage (CHOPRA und Mitarbeiter 1936, MANSON 1936).

Im Gegensatz zu Chinin kann man Atebrin ohne Gefahr Schwarzwasserfieberkranken bzw. solchen Patienten, die zu Schwarzwasserfieber neigen, geben. Sowohl während des Anfalls, zur Behandlung der Infektion, wie prophylaktisch für schwarzwasserprädestinierte Patienten hat sich Atebrin bewährt (CORDES und DE LA TORRE 1931, MÜHLENS und FISCHER 1932, DAS GUPTA 1933, MANSON-BAHR 1933, NAUMANN 1934, BATTACHARJEE 1936, KARIADI 1936, NOCHT und MAYER 1936). In Verbindung mit Lebertherapie scheint heute Atebrin die beste Behandlung des Schwarzwasserfiebers zu sein (HAUER 1936). Plasmochin wird ebenfalls von Schwarzwasserfieberpatienten besser vertragen als Chinin. Es sind aber doch Fälle beschrieben, in denen Plasmochin Schwarzwasserfieberanfälle ausgelöst hat, es ist bei diesen Patienten mit Vorsicht zu geben. Bei Gravidität können die synthetischen Mittel verordnet werden, da sie in therapeutischen Dosen auf die Uterusmuskulatur keinen Einfluß haben (s. S. 92). Die Praxis hat das bestätigt (BATTACHARJEE 1936, NOCHT und MAYER 1936) und NÄGELSBACH (1933) konnte sogar den Schwarzwasserfieberanfall einer Gebärenden mit Atebrin günstig beeinflussen und eine normale Geburt erzielen. Bei Chininidiosynkrasie hat sich Atebrin gleichfalls bewährt (MÜHLENS 1933, 1937, NOCHT und MAYER 1936 u. a.).

Die wichtige Frage der Rückfallbekämpfung hat durch die synthetischen Mittel eine starke Belebung erfahren. Unter anderem wurde in den letzten Jahren die Frage diskutiert, ob bei Behandlung des akuten Anfalls die therapeutischen Maßnahmen auch eine möglichste Verhinderung von Rückfällen anzustreben haben. Durch die Malariakommission des Völkerbundes, dritter Rapport 1933, wurde der Standpunkt vertreten, daß bei Behandlung des akuten Anfalles lediglich die klinischen Symptome und der Parasitenbefund zu berücksichtigen sind und therapeutische Maßnahmen gegen Rückfälle einer zweiten Behandlung vorbehalten sein sollen. Dieser Ansicht wurde energisch entgegengetreten von HOOPS (1933), einem Leitartikel der Indian Medical Gazette (1934) und SCHULEMANN (1935). Auch AMY und BOYD (1936), sowie NOCHT und MAYER (1936) in ihrem Buch „Malaria" setzen sich für die möglichst vollständige Behandlung des akuten Anfalles ein.

Leider stützen sich unsere Kenntnisse über das Zustandekommen von Rückfällen nur auf empirische Erfahrungen. Die Chininbehandlung zeigt bei Malaria tertiana und quartana eine Rückfallrate, die länderweise zwar verschieden ist, aber immerhin zwischen 40 und 80% schwankt. Plasmochin kommt nach in der Praxis gewonnenen Erfahrungen eine Wirkung im Sinne der Verhütung von Rückfällen in ausgesprochener Weise zu, und auch nach Atebrin sind die Rückfälle geringer als nach Chinin.

SINTON (1927) hat erstmalig die Rückfallrate nach verschiedenen Behandlungsmethoden vergleichend untersucht. Er fand in Indien nach Chinin 60—70%, nach reinem Plasmochin 20%, nach Chinin + Plasmochin 3—4% Rückfälle. SINTON und BIRD (1929) behandelten weitere 677 Patienten mit Chinin und erhielten eine durchschnittliche Rückfallrate von 68%. MANIFOLD (1931) fand nach Chinin eine Rückfallrate von 42%, DIXON (1933) von ungefähr 50%. Die günstige Beeinflussung der Rückfallrate durch Plasmochin wurde von MANIFOLD (1931), JARVIS (1932) und DIXON (1933) bestätigt. MANIFOLD behandelte 3187 Soldaten mit 2mal 0,02 Plasmochin und 0,65 Chinin pro Tag und erhielt eine Rückfallrate von 5,2%, JARVIS bei 0,03—0,04 Plasmochin täglich für 3 Wochen bis 14 Tagen Rückfälle in höchstens 8% der Fälle, DIXON bei gleichen Plasmochindosen bei Tertiana 4,7%, bei Tropica 2%. Die rückfallverhütende Wirkung des Plasmochins wird heute allgemein anerkannt (BATTACHARJEE 1936, NOCHT und MAYER 1936, MÜHLENS 1937). Beweisend ist die Arbeit von AMY und BOYD (1936), die die genauen statistischen Daten der britischen Armee in Indien seit Einführung der synthetischen Mittel zusammenfaßt und mit den Ergebnissen früherer Jahre vergleicht. An großem Material, etwa 55000 Soldaten, wird gezeigt, daß die Abnahme in der Zahl der Malariafälle eine ganz bedeutende ist. Während z. B. 1921 18878 Patienten wegen Malaria in Krankenhausbehandlung kamen, wurden 1934 nur 3676 Patienten aufgenommen. Die Abnahme an Neuinfektionen spielt nach Ansicht der Autoren nur eine geringe Rolle gegenüber dem Rückgang in der Anzahl der Rückfälle, der auf die neuen Behandlungsmethoden zurückgeführt wird. Im Gegensatz zu den obengenannten Rückfällen nach Chinin waren nach Atebrin-Plasmochinbehandlung bei Malaria tertiana (944 Fälle) 11,2% Rückfälle, nach Chinin-Plasmochin bei 773 Fällen 12,5% aufgetreten, während andere Behandlungsformen bei 188 Fällen 27,1% zeigten. Diese guten Ergebnisse führten 1934 zur Schließung der Behandlungsstation, die in malariafreier Gegend die Heilung

hartnäckig rezidivierender Fälle zur Aufgabe hatte. Während die Station 1928 243 Zugänge zählte, waren diese 1933 auf 51 Zugänge zurückgegangen. Ob die Kombination Chinin-Plasmochin oder Atebrin-Plasmochin mit Rücksicht auf die Rückfallraten vorzuziehen ist, ist noch nicht zu entscheiden. Nach AMY und BOYD spricht die Kürze der Atebrinbehandlung für die Atebrin. kombination.

Auch Atebrin zeigt dem Chinin gegenüber in seiner Beeinflussung der Rückfälle Vorteile. So sah BARROWMAN (1933) nach Chinin 90%, nach Atebrin 8,4% Rückfälle. GREEN (1933) stellte nach Chinin 38%, nach Atebrin 4% Rückfälle fest. Auch SOESILO (1936) sah bei einem Vergleich der Rückfälle nach 5tägiger Atebrin- und 7tägiger Chininbehandlung wesentlich bessere Resultate nach Atebrin. BALFOUR (1936) verzeichnet nach Chinin 48—65%, nach Atebrin 30%, nach Atebrin + Plasmochin 8% Rezidive.

Auch BARROWMAN (1933) konnte die Rückfallrate nach Atebrin durch Hinzufügung von Plasmochin auf 3,5% verbessern. DUNCAN (1933), der nach Chinin 53,7%, nach Atebrin 10,7% Rückfälle feststellte, erhielt durch Zugabe von Plasmochin eine Rückfallrate von 5%. Ähnliches hat HOOPS (1934) und BARBOSA (1936) berichtet. MANSON (1936), der mit der Kombinationstablette (Atepe) arbeitete, sah bei 6monatiger Beobachtung 11,32% Rezidive, im Verhältnis zu 40% nach Chinin.

Die Zweckmäßigkeit der parenteralen Anwendung von Atebrin wurde durch die Epidemie auf Ceylon (1935/36) zur Diskussion gestellt. BLAZE und SIMEONS (1935) gaben an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je 0,3 g Atebrin intramuskulär und glaubten mit einer derartigen Behandlung das gleiche wie mit einer 5—7tägigen oralen Kur erreichen zu können. Die Nachprüfung durch BRIERCLIFFE (1935), HAY, SPAAR und LUDOVICI (1935) und VARDY (1935), FIELD und NIVEN (1936), FLACK, MAJUMDER und GOLDSMITH (1936) hat gezeigt, daß parenterale Atebringaben zwar tatsächlich die schnellste und intensivste Kur darstellen, aber auch, daß Rückfälle nach zwei Injektionen, also einer Gesamtdosis von 0,6 g Atebrin, unverhältnismäßig häufig waren. Auch SIEGENBEEK VAN HEUKELOM und OVERBEEK (1936) gaben ihren Patienten zwei Injektionen zu 0,3 g Atebrin, kräftigen Patienten drei Injektionen zu 0,3 g. Sie konnten Rückfälle nicht immer verhindern und halten eine Nachbehandlung für nötig. CABRAL (1936) sah erst nach drei Injektionen komplette Wirkung. CARMAN und CORMACK (1936) fanden drei intramuskuläre Injektionen zu je 0,3 g Atebrin im Effekt einer 5tägigen peroralen Kur gleich. Die intramuskuläre Anwendung ist nach den exakten Beobachtungen von FIELD und NIVEN (1936) unbedingt vorzuziehen, die intravenöse Injektion bietet keine Vorteile (SIEGENBEEK VAN HEUKELOM und OVERBEEK 1936). Die parenterale Atebrinbehandlung scheint indiziert bei parasitenreichen Fällen mit schweren klinischen Symptomen (BATTACHARJEE 1936, CARMAN und CORMACK 1936, BERCOVITZ 1936).

Einleitung der Kur mit Injektionen und Fortsetzung per os wird vielfach beschrieben (KRÖBER 1936 u. a.). SEELIG und SINGH (1936) geben außerdem 30 Minuten vor der einleitenden Atebrininjektion 0,75 mg Adrenalin subcutan. Ein zweites Anwendungsgebiet liegt in der Möglichkeit, rasch eine Massenbehandlung durchführen zu können, wie das SIMEONS (1936) bei 5650 Menschen einer Zuckerplantage demonstrierte (s. S. 114). Vergleichsversuche zwischen Atebrin- und Chinininjektionen (FLACK, MAJUMDER und GOLDSMITH 1936, FIELD

und NIVEN 1936 u. a.) zeigen klinisch und parasitologisch eine Überlegenheit des Atebrins.

Die ersten Atebrininjektionen wurden aber schon 1933, unabhängig voneinander, durch ECKHARDT, HOOPS und MARTIN MAYER durchgeführt, indem die für die perorale Verwendung gedachten Tabletten aufgelöst und injiziert wurden. Auch die Ergebnisse dieser Autoren waren durchaus befriedigend. VAN SLYPE (1936) glaubt bei parenteraler Verabreichung dem Methansulfonat des Atebrins eine geringere Wirkung zuschreiben zu müssen als dem Di-hydrochlorid, d. h. Atebrin pro injectione soll schwächer wirken als aufgelöste Atebrintabletten für peroralen Gebrauch. Diese Ansicht ist bisher nicht bestätigt worden.

Sanierung.

Die Maßnahmen, eine durch die äußeren Umstände gegebene Bevölkerungsgruppe vor Malaria soweit wie möglich zu schützen, waren und sind sehr verschiedener Art. Es ist sinnlos, sich auf eine einzige Maßnahme festzulegen, denn bei den großen Verschiedenheiten, die Epidemien und Endemien zeigen, ist jede einzelne individuell zu bekämpfen. Erst nach Untersuchung aller maßgebenden Faktoren sollte man sich zu einem Plan entschließen, den dann aber strikte durchführen. Meist wird die Kombination mehrerer Methoden das beste Ergebnis bringen.

Aus der Biologie des Malariaparasiten ergeben sich zwei Angriffspunkte: die Mücke und der Mensch. Der klassische Versuch von ROBERT KOCH beabsichtigte erstmalig eine Sanierung auf medikamentösem Wege. Da nur Chinin zur Verfügung stand, mußte dieses Beginnen scheitern, denn die Gametenwirkung dieses Mittels ist höchst unvollkommen. Neuinfektionen der Mücken und dadurch Ausbreitung der Krankheit konnten nicht verhindert werden.

RONALD ROSS lenkte dann das Hauptaugenmerk der Epidemiologen auf die Mückenbekämpfung, die in erster Linie durch Vernichtung der Anopheleslarven erfolgt. Diese Sanierungsmethode ist im weiten Maß angewandt und ausgebaut worden; sie hat große Erfolge zu verzeichnen. Die Sanierung von Singapore durch WATSON und die Sanierung der Panamakanalzone gelten als typische Beispiele. Die Speciesassanierung, die mit den Namen von HACKETT, MISSIROLI, RODENWALDT und SWELLENGREBEL verknüpft ist und geht in ihren Maßnahmen weitgehend auf die Biologie der Anophelesart ein, die für einen gegebenen Ort den Parasitenträger darstellt. Sie hat weitere große Fortschritte gebracht und führte z. B. zu der Erkenntnis, daß Rodungen des Urwaldes in der Sonne brütenden Moskitoarten (An. minimus) günstige Brutgelegenheiten schaffen und dadurch zu Malariaepidemien führen können, während andererseits künstliche Beschattungen sich als äußerst wirksame Abwehrmaßnahme bewähren konnten (RAMSAY 1936).

An anderen Orten sind die Maßnahmen gegen die Mücken aber erfolglos, bzw. derartig kostspielig, daß sie praktisch undurchführbar werden. Das ist nicht verwunderlich, wenn man sich klarmacht, von wieviel Faktoren das Gelingen einer Sanierung abhängig ist: Art des Auftretens der Malaria (Saisonmalaria oder Dauermalaria), Art des Überträgers, Art der Bevölkerung und ihrer Lebensgewohnheiten, Dichte der Bevölkerung, Einwanderung bzw. unkontrollierbarer Verkehr im zu sanierenden Gebiet, Möglichkeiten der sanitären Kontrolle

und nicht zuletzt die Kosten. Bei dichter Bevölkerung wird eine Sanierung durch Mückenbekämpfung, selbst wenn sie fürs erste kostspielig ist, auf die Dauer wirtschaftlicher sein als medikamentöses Vorgehen; umgekehrt wird man bei kleinen Siedlungen in verseuchtem Gebiet mit zahlreichen Brutplätzen das medikamentöse Vorgehen vorziehen. In vielen Fällen wird eine Kombination beider Maßnahmen anzuraten sein.

Ein Übergang von der Behandlung des einzelnen Individuums zur Sanierungsmaßnahme ist bereits gegeben, wenn in einem bestimmten Gebiet regelmäßig sämtliche klinischen Fälle einer optimalen Behandlung unterworfen werden. Die vom epidemiologischen Standpunkt aus wichtigen Fähigkeiten des Plasmochin, Gametenwirkung und Rückfallverhütung, lassen sich dann bereits erkennen. CLEMESHA und MOORE (1930) sowie CLEMESHA (1931) haben gezeigt, daß durch Ergänzung der üblichen Chininbehandlung durch Plasmochin die Erkrankungsrate von 30—40% auf 10% und tiefer gesenkt werden konnte. Große Erfahrungen sind ferner in den Jahresberichten der United Fruit Company 1927—1931 niedergelegt, worin die Autoren (BROSIUS, BUSTILLO, DEEKS, MACPHAIL, ROJAS u. a.) zum Ausdruck bringen, daß der Plasmochinmedikation ein Zurückgehen der Malaria zuzuschreiben ist. Wenn auch die Dosierungen wechselten und die Ergebnisse nicht in jedem Jahre gleich waren, der Einfluß auf das Malariavorkommen war deutlich. Auch auf die S. 110 besprochene Arbeit von AMY und BOYD (1936) ist hinzuweisen. Die Krankenhausaufnahmen der indischen Armee wegen Malaria fielen von 200 pro 1000 Mann in den Jahren 1920—1924 auf $103^0/_{00}$ im Jahre 1933, $67{,}5^0/_{00}$ im Jahre 1934 und $56^0/_{00}$ im Jahre 1935. Allerdings ist bei Beurteilung dieser äußerst günstigen Ergebnisse festzuhalten, daß sie nur unter den Bedingungen einer straffen Organisation erzielbar sind.

Einen Schritt weiter gehen Maßnahmen, die eine Radikalbehandlung aller Parasitenträger, auch der ohne klinische Erscheinungen, anstreben. Für eine derartige Maßnahme wird sich die Zeit vor Ausbruch der Malariasaison besonders eignen, denn man wird dadurch erreichen, daß zur Zeit des Auftretens der ersten Anophelen das Blut der überwiegenden Anzahl der Bewohner parasitenfrei ist. Die große Schwierigkeit dieser Maßnahme liegt in der Erfassung der Parasitenträger. Erfahrungsgemäß kann man auch durch zwei bis drei Blutuntersuchungen nicht alle Parasitenträger auffinden, geschweige denn durch eine. Abgesehen davon stellen die wiederholten Blutuntersuchungen sehr große Anforderungen an ein geschultes Sanitätspersonal, dem meist nicht zu entsprechen ist. MEZINCESCU, PETER und CORNELSON (1933) haben über derartige Versuche in einer abgeschlossenen Siedlung, deren Bevölkerung praktisch stabil war, berichtet. VAN NITSEN (1934) hat 91 Kinder im Alter von 0—2 Jahren dann regelmäßig 6 Tage lang behandelt, wenn sie Parasiten im Blut zeigten. Dauer: 12 Monate. Ergebnis: Senkung des Parasitenindex von 70 auf 16,5%; Gametenindex von 31 auf 5,9%. ULTEE (1936) berichtet in ähnlicher Weise von einer Senkung des Milzindex nach intensiver Chinin-Plasmochinbehandlung von 64,1% auf 28,1% (Kinder von 64,1 auf 4%). Ähnliche Maßnahmen sind kürzlich in Italien durchgeführt worden (ROSA und VALLI 1936, MACCOLINI, ROSA und VALLI 1936). Vor Beginn der Malariasaison wurden alle Personen behandelt, die im Vorjahre erkrankt oder zu Beginn der Malariasaison Parasitenträger waren. Es konnte der Morbiditätsindex von 5,1% auf 1,4% herabgesetzt

werden, während bei der gleichen Versuchsanordnung im Vorjahr der Morbiditätsindex von 30,1 auf 5,1 gesenkt werden konnte. Beide Male wurden die in der Versuchszeit auftretenden klinischen Fälle einer Atebrinkur unterzogen. Auch Bispham (1936) hat in einem Arbeitslager durch regelmäßige Behandlung (5 Tage Atebrin) sämtlicher Parasitenträger gute Erfolge erzielt. Während nach Chinin 50—80% der behandelten Patienten wieder klinisch erkrankten, konnte bei 291 Parasitenträgern beobachtet werden, daß nach der ersten Behandlung 87,9% malariafrei blieben, nach der zweiten Behandlung 5,8% und nur der Rest von 6% noch eine weitere Behandlung erforderte.

Während sich die bisher beschriebenen Methoden an die Behandlung anlehnen, geht die sog. Mückenprophylaxe neue Wege, indem sie sich allein auf die gametenvernichtende Eigenschaft des Plasmochins stützt. Die klassischen Versuche von Barber und Mitarbeiter (1929) zeigten, daß man bereits mit sehr kleinen Dosen Plasmochin (0,005) die Vitalität der Gameten derartig schädigen kann, daß eine geschlechtliche Vermehrung im Mückenmagen unterbunden und so der Entwicklungszyklus unterbrochen wird. In der Praxis konnten dann Barber, Brown und Rice (1932) durch 0,01 g Plasmochin, zweimal wöchentlich, den ungewöhnlich hohen Sporozoitenindex der Anophelen einer Gegend Westafrikas von 4% auf 0 herabsetzen und durch Wochen negativ halten. Nach Absetzen des Plasmochins stieg der Sporozoitenindex langsam wieder an, um in kurzer Zeit die gleiche Höhe wie vor dem Versuch erreicht zu haben. Russel Amies (1930), Souza Pinto (1930), Sur, Sarkar und Banerjj (1932), Giovannola und Jerace (1933) konnten diese Ergebnisse bestätigen und zeigen, daß 0,02 g Plasmochin, ein- oder zweimal wöchentlich gegeben, genügen, um den Infektionsring zu unterbrechen. Berichte aus den Federated Malay States (Annual Report Medical Department 1931), Arbeiten von Baker und Gill (1932) und Soerono (1932) zeigen gleichfalls, daß man durch kleine Dosen von Plasmochin das Auftreten von Malaria in hochendemischen Gebieten einschränken kann. Auch Seckinger (1935) konnte durch dreimal wöchentlich 0,01 g Plasmochin und gleichzeitiger Behandlung der klinisch Erkrankten mit Atebrin die Morbidität von 60,3 auf 10,9% senken.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, sämtliche Personen eines bestimmten Gebietes in regelmäßigen Abschnitten einer Atebrinkur zu unterwerfen. Hoops (1933, 1935) hat durch dieses Vorgehen bei Plantagenarbeitern sehr günstige Dauerresultate erzielen können. Ähnliches erreichte Simeons (1936), der über 5500 Menschen einer Zuckermühle in Indien, die monatlich 880 Malariaanfälle hatten, mit Atebrininjektionen (täglich 0,3 g an 2 aufeinanderfolgenden Tagen) behandelte. In den Monaten nach der Behandlung traten 2, 10, 5, 9, 6, 15 bzw. 8 Anfälle pro Monat auf.

Es ist naheliegend, daß die besten Ergebnisse dann erreicht werden, wenn man einer therapeutischen Maßnahme eine vorbeugende folgen läßt. Durch Behandlung der gesamten Bevölkerung bis herab zum Säugling kann man die Anzahl der Parasitenträger — soweit überhaupt möglich — vermindern, durch eine dauernde Verabreichung vorbeugender Dosen die Weiterverbreitung eventuell noch bestehender Infektionen nach Möglichkeit einschränken und Neuinfektionen verhindern.

Als einleitende Anbehandlung wird entweder eine Atebrin-, Chinoplasmin- oder Chininkur gegeben, als vorbeugende Nachbehandlung entweder reines Plas-

mochin oder Atebrin oder eine Kombination beider. Klassische Versuche wurden in Italien durchgeführt (MISSIROLI und MARINO 1934, MOSNA 1934). Nachdem in den Jahren 1931/32 eine Chinoplasminbehandlung der gesamten Bevölkerung zwar einen vorübergehenden, aber keinen Dauererfolg erzielen konnte, entschloß man sich 1933, im Anschluß an die Kur, an 2 Tagen der Woche je 0,02 g Plasmochin und 0,6 g Chinin in Form von Chinoplasmin zu verabreichen. Sowohl Parasitenindex wie Milzindex konnten stark vermindert werden. In Assam konnte MANSON (1935) zeigen, daß eine Gabe von 0,02 g Plasmochin pro Woche zur Vorbeugung für dieses Gebiet genügt. WALLACE (1928, 1930, 1933, 1934, 1935) führt seit 1927 sehr lehrreiche Versuche mit medikamentöser Kontrolle in Malaya durch. Er gab zunächst in den Jahren 1927 und 1928 Chinin allein. 1928 begann er, Plasmochin zu versuchen und entwickelte in den folgenden Jahren (bis 1933) folgendes Schema: Die Arbeiter wurden durch ein „Blanket-Treatment" (schematische Massenbehandlung) mit Chinoplasmin anbehandelt, welcher Behandlung eine Mückenprophylaxe mit verschiedenen Plasmochindosen folgte. Am besten haben sich Dosen von zweimal 0,2 g Plasmochin pro Woche bewährt. In einigen Plantagen kam WALLACE mit dieser Behandlung aus, in anderen erzielte er nur dann ein gutes Ergebnis, wenn er die therapeutischen Maßnahmen durch Mückenbekämpfung unterstützte. Im Jahre 1933 wurde in der Anbehandlung Chinoplasmin durch eine 5tägige Atebrinkur ersetzt, die Nachbehandlung mit drei Dosen von 0,02 g Plasmochin pro Woche durchgeführt. Im Jahre 1934 ersetzte Verfasser auch in der Nachbehandlung Plasmochin durch Atebrin (WALLACE 1936). Er gibt nun 5 Tage Atebrin, gefolgt von 7 Tagen Plasmochin, und eine Nachbehandlung mit Atebrin von wöchentlich drei bis vier Tabletten. Bei drei Tabletten Atebrin wöchentlich sank der Parasitenindex von 15,7 auf 1,4%, bei Kindern von 17,7 auf 2,6%, nach vier Tabletten pro Woche wurde am Ende der 4 Monate dauernden Prophylaxe der Parasitenindex von 15,7 auf 1,5% und bei den Kindern von 30 auf 9,5% gesenkt. Die kombinierte Atebrin-Plasmochinanbehandlung, gefolgt von einer Atebrinprophylaxe, hat in manchen Plantagen allein genügt, um eine befriedigende Malariakontrolle zu erreichen, in anderen Plantagen mußte sie von Maßnahmen gegen Mücken unterstützt werden. Die Atebrinprophylaxe mit drei bis vier Tabletten pro Woche hat die Plantagenarbeiter in ihrer Tätigkeit nicht gestört.

BISPHAM (1936) hat in Arbeitslagern alle Parasitenträger einer 5tägigen Atebrinkur unterworfen, und wenn in einem Lager mehr als fünf klinische Malariafälle pro Woche auftraten, eine Prophylaxe von zwei Tabletten Atebrin pro Woche angeschlossen. Der Erfolg dieser Maßnahme war gut, wenn es auch nicht gelang, Rückfälle bzw. Neuinfektionen völlig zu verhüten. Für kommende Versuche hat Verfasser drei bzw. vier Tabletten Atebrin pro Woche in Aussicht genommen.

CLARK und KOMP (1937), die zusammenfassend ihre 6jährigen Erfahrungen in Panama berichten, heben die Wichtigkeit der jahrelangen Durchführung sanitärer Maßnahmen hervor, um Fehlurteile zu vermeiden. Sie betonen weiter, daß bei Beurteilung einer therapeutischen Maßnahme das wellenförmige An- und Absteigen der Malariaepidemien zu berücksichtigen ist. In ihrem Arbeitsgebiet ist eine Ausschaltung der Malaria allein durch medikamentöse Beeinflussung unmöglich, hingegen halten es Verfasser für durchaus möglich, durch

medikamentöse Behandlung die Seuche so weit zu kontrollieren, daß die Arbeit auf Plantagen usw. nicht gestört wird.

Auch die französischen Autoren Decourt und Mitarbeiter (1935, 1936) sowie Gaud, Sicault und Messerlin (1936) und Sicault und Messerlin (1936) konnten Erfahrungen an großem Material sammeln. Sie unterscheiden neben der kollektiven Prophylaxe, d. h. einer sanitären Maßnahme, die alle Bewohner einer Gegend betrifft, noch eine autonome Prophylaxe, die nur eine bestimmte Gruppe (Belegschaft einer Plantage, Soldaten) einer infizierten Bevölkerung der Sanierung zuführt. Die Arbeiten dieser Autoren sind dadurch charakterisiert, daß sie als vorbeugende Maßnahme prinzipiell Atebrin und Plasmochin bzw. Quinacrine und Präquine kombinieren (0,3 Quinacrine + 0,03 Präquine bzw. drei Tabletten Prämaline alle 7 bis 10 Tage). Teilweise wurden die Patienten 5 Tage mit Prämaline anbehandelt, teilweise wurde die Anbehandlung dadurch ersetzt, daß die ersten Prophylaxedosen kurz hintereinander gegeben wurden. Die Arbeiten haben zum Ziele, die geringste wirksame Dosis ausfindig zu machen und ebenso den Zeitraum zwischen den Einzelgaben möglichst zu verlängern. Bemerkenswert ist, daß Decourt (1936) die Prophylaxe auch bei endemischer Dauermalaria nicht das ganze Jahr durchführt, sondern überzeugt ist, mit einer vorbeugenden Behandlung von 6 Monaten pro Jahr auszukommen. Er will unter Anlehnung an die epidemiologischen Bedingungen die medikamentösen Maßnahmen möglichst einfach und zweckmäßig gestalten. In gleichem Sinne haben Berny und Nicolas (1936) „Massenprophylaxe“ mit Wochendosen von 0,3 Quinacrine und 0,02 Rodoquine mit gutem Erfolg durchgeführt.

Auf einen Gesichtspunkt ist abschließend noch hinzuweisen. Bei Massenbehandlungen muß es nicht immer notwendig sein, daß unter jeder Bedingung Neuinfektionen und Rezidive verhindert werden. Es genügt vielmehr oft praktisch vollkommen, wenn der Infektionsindex auf einem so niedrigen Niveau gehalten wird (unter 10% etwa), daß die Krankheit einerseits wirtschaftlich keine Rolle mehr spielen kann, andererseits die Zahl der Parasitenträger so vermindert ist, daß die Möglichkeit für die vorhandenen Mücken, sich zu infizieren, belanglos wird. Clemesha und Moore (1930) haben die Wichtigkeit der Relation: Anzahl der Mücken zu der Zahl der Gametenträger eingehend gewürdigt.

Individuelle Prophylaxe.

Im Gegensatz zur Sanierung, deren Maßnahmen auf die Allgemeinheit gerichtet sind, bezweckt die individuelle Prophylaxe den möglichst unbedingten Schutz des Einzelindividuums gegenüber der Infektion. Da sich beide Maßnahmen in der Praxis naturgemäß oft überschneiden, ist eine unklare Ausdrucksweise in der Literatur nicht selten.

Ein echtes kausales Prophylaktikum müßte die Fähigkeit besitzen, die in den menschlichen Körper eingedrungenen Parasitenformen, die Sporozoiten, zu vernichten, bevor sie in die roten Blutkörperchen gelangen. Wir besitzen derzeit kein Medikament, das diesen Anforderungen voll entspricht (Kikuth 1933). Im Gegensatz zu dieser kausalen Prophylaxe steht die klinische Prophylaxe. Man versteht darunter ein über lange Zeit fortgesetztes heilendes

Vorgehen, das die Ausbreitung der Infektion im menschlichen Körper und den Ausbruch klinischer Symptome dadurch verhindert, daß die frühen Entwicklungsformen der Parasiten im menschlichen Blut vernichtet werden. Es wird die Infektion im Anfangsstadium zum Erlöschen gebracht oder die Zahl der Parasiten so niedrig gehalten, daß klinische Symptome nicht auftreten. Diesen Anforderungen entsprechen Chinin, Atebrin und Plasmochin, allerdings in verschiedener Stärke.

Für Chinin wurde sowohl durch Experimente (WARRINGTON YORKE 1924/25, JAMES 1925) wie durch die ausgedehnten Erfahrungen in der Praxis eindeutig festgestellt, daß ihm jede kausal-prophylaktische Wirkung mangelt.

Bei Atebrin und Plasmochin liegen die Verhältnisse nicht ganz so eindeutig. Auf die experimentellen Ergebnisse wurde bereits ausführlich eingegangen (s. S. 100), und es sei hier wiederholt, daß JAMES die Ansicht vertritt, daß Plasmochin wie Atebrin eine gewisse kausal-prophylaktische Wirkung, also eine direkte Wirkung auf die Sporozoiten, zukommt, eine Ansicht, die allerdings von KIKUTH auf Grund seiner tierexperimentellen Erkenntnisse nicht geteilt wird.

Die von JAMES für Prophylaxe angegebenen Dosen von 0,06—0,08 g Plasmochin pro die sind in der Praxis wegen der Gefahr von Intoxikationen nach seinen eigenen Angaben nicht zu verwenden (JAMES 1932). Plasmochin wurde daher prophylaktisch fast immer mit Chinin in der Form von Plasmochin compositum bzw. Chinoplasmin kombiniert (BERINSOHN 1931, KAISER 1931). Es wurde im allgemeinen eine Tablette täglich gegeben. Die Ergebnisse sind befriedigend; es ist aber nicht eindeutig zu entscheiden, wieweit der Erfolg dem Chinin, wieweit er dem Plasmochin zukommt.

Atebrin scheint sich durch die Eigenschaft, rasch resorbiert, aber langsam ausgeschieden zu werden, für die Prophylaxe zu eignen. SOESILO, GILBERT und BAGINDO (1933) konnten bei künstlicher Infektion die JAMESschen Ergebnisse bestätigen. Die ersten Arbeiten aus der Praxis stammen von SLIWENSKY (1933), LABUSCHAGNE (1933), JUNGE (1933), SOESILO und GILBERT (1934). SLIWENSKY konnte mit zweimal 0,2 g Atebrin wöchentlich eine kleine Bevölkerungsgruppe vor der Infektion schützen. LABUSCHAGNE schaltete in einer hochendemischen Gegend vor die eigentliche Prophylaxe zunächst Behandlung in therapeutischen Dosen und gab anschließend daran 0,4 g Atebrin pro Woche. Während 10 Wochen blieben alle Patienten fieberfrei, die vorhandenen Parasitenträger wurden blutnegativ. 0,2 g Atebrin wöchentlich gaben 10% Anfälle, gegenüber 35% Infizierte ohne prophylaktische Maßnahmen. JUNGE begann mit einer täglichen Dosis von 0,1 g, ging später aber auf 0,05 g täglich zurück. Auch ein Versuch von BONNE und STOKER (1935) an Sträflingen zeigte, daß Atebrin dem Chinoplasmin und Chinin in der Prophylaxe überlegen ist. Ein zweiter Versuch der gleichen Autoren zeigt, daß eine Wochendosis von 0,2 g Atebrin ungenügend wirksam ist.

Beweisend scheinen die Versuche von SOESILO und Mitarbeiter (1934, 1935). In einer Gegend Holländisch-Indiens, in der der Milz- wie Parasitenindex bei Kindern außergewöhnlich hoch war, 80—100%, erhielten diese vergleichsweise Atebrin und Chinin, sowie eine Mischtablette von Chininsulfat und Plasmochin, jeweils an 3 Tagen der Woche, nachdem eine Anbehandlung vorausgegangen war. In der Atebringruppe konnte der Parasitenindex während 15 Wochen

auf Null gehalten werden, während er in den anderen Gruppen nach dem vorübergehenden Erfolg der einleitenden Behandlung wieder anzusteigen begann (bis 25%). Epidemiologisch interessant ist die Feststellung, daß die Kinder von 0—3 Jahren deutlich schwerer zu schützen waren als die höheren Altersgruppen. Außerdem ist bemerkenswert, daß die Atebrinprophylaxe auch nach Absetzen nachwirkte und ihr Einfluß 13 Wochen lang festzustellen war. Winchester (1936) gab den blutpositiven Mitgliedern zweier Gruppen von je 28 Familien eine Atebrinbehandlung in therapeutischen Dosen. Am 15. Mai begann er bei einer Gruppe eine Prophylaxe von 0,05 g Atebrin täglich, während er die andere Gruppe ihrer gewöhnlichen Selbstbehandlung überließ. Bis zum 1. November traten in letzteren 58 Malariafälle auf, während in der Atebringruppe kein Malariafall zu verzeichnen war. Dunscombe (1936) verabreichte 0,1 g Atebrin jeden zweiten Abend an 25 ausgesuchte Personen 3 Monate lang. Nach dem ersten Monat traten 2 blutpositive Fälle und ein klinischer Fall auf, nach dem zweiten und dritten Monat je ein blutpositiver Fall. Fischer (1936) konnte einzelne Patienten bis zu $2^1/_2$ Jahren unter Atebrinprophylaxe beobachten und teilt befriedigende Ergebnisse mit.

Über weitere Erfahrungen berichten Kröber (1936), der 30 Eingeborene mit 0,4 g Atebrin pro Woche fieberfrei halten konnte, Rosa und Valli (1936) (s. S. 113) sowie Decourt und Mitarbeiter (1936). Decourt bemüht sich, ähnlich wie bei seinen Sanierungsversuchen, die Einzeldosis möglichst gering zu halten und die Dosen in möglichst großen Abständen zu geben. Während er in seinen ersten Versuchen 0,4 g Quinacrine wöchentlich gab, verabreichte er in späteren Versuchen 0,3 g Quinacrine zusammen mit 0,03 g Präquine. Die Einzeldosen wurden in Abständen von 7—10 Tagen mit und ohne Vorbehandlung gegeben. Sicault und Mitarbeiter (1936) konnten mit einer einmal wöchentlich verabfolgten Dosis von 0,3 g Atebrin + 0,03 g Plasmochin ohne Anbehandlung den Index von 18% im Juli 1935 auf 1,23% am Schluß der Prophylaxebehandlung (15. November 1935) und 0,84% im Juli 1936 herabdrücken. Bispham (1936) gibt nach Anbehandlung mit therapeutischen Dosen eine Prophylaxe von 0,2 g Atebrin pro Woche und hat damit gute Erfolge. Hingegen kombinierten Rosa und Maccolini (1936) wieder Atebrin und Plasmochin und gaben 0,2 g Atebrin + 0,01 g Plasmochin an 2 Tagen der Woche während der ganzen Malariasaison. Von 36 Personen, die die Prophylaxe durchführten, bekamen 2 einen Malariaanfall (5,2%), während der Morbiditätsindex in der unbehandelten Umgebung 17,2% betrug.

Die praktischen Ergebnisse mit Atebrin als Prophylaktikum scheinen eine Wirkung in der Wochendosis von 0,4 g zu gewährleisten. Ob Kombination mit Plasmochin vorzuziehen ist, müssen weitere Erfahrungen lehren. Die stoßweise Prophylaxe ist bei Atebrin angezeigt. Wieweit durch diese Maßnahmen eine Frühheilung erreicht, wieweit nur die klinischen Symptome unterdrückt werden, ist bisher unentschieden.

Literatur[1].

AGUILAR MEZA y MACPHAIL: Generalidades sobre Paludismo. Rev. Méd. Hondurena **7**, 67, 56 (1936).

AKASHI: Atebrin-Injektionstherapie der Malaria. Chiryo oyobi Shoho **7**, 1706 (1936).

— NAKASHIMA u. YO: Über Malariabehandlung mit Atebrin pro injectione (Atebrin-Musonat). Taiwan-Igakkai-Zasshi (jap.) (J. med. Assoc. Formosa) **35**, Nr 11, 2473 (1936).

ALEXANDRESCU a RADVAN: Rezultatele Noastre Referitoare La Studiul Comparativ Al Eficacitatii Produsilor Sintetici (Atebrina, Plasmochina, Chinina). In Tratamentul Paludismului. Rev. Ştiint. med. (rum.) **25**, 7, 905 (1936).

ALTMAN: Contribution à l'étude des médicaments de synthèse contre la malaria. Diss. Leiden 1935.

AMY and BOYD: Malaria in India. The synthetic drugs and the relapse rate. J. r. Army med. Corps **67**, Nr 1, 2, 83 (1936).

Anglo-Iranian Oil Co., Ltd., Medical department: Ann. Rep. **1934**.

ARAUJO LIMA, DE: Ministerio da Agricultura. Servicio de Fomento da Produccas Mineral. Commissao do Gurupy. Relatorio Medico. Brasil med., Mai **1936**.

ASHFORD: The nature of immunity to malaria in its relationship to anti-malarial therapy. Amer. J. trop. Med. **16**, Nr 6, 665 (1936).

ATH-NASIU u. PERIANU: Ceretari in combaterea paludismului. Romania med. **17**, 222 (1936).

AXMACHER: Beitrag zum Mechanismus und Ablauf chemotherapeutischer Wirkung. Arch. f. exper. Path. **180**, H. 2/3, 142 (1936).

BABER: Malaria. Its complications and treatment. Tri-State med. J. **8**, 4, 1578 (1936).

BAES: Pratica sobre paludismo. „Laveran" Rev. mensual **4**, 8 (1936).

BALFOUR: Some features of malaria in Greece and experience with its control. Riv. Malariol. **15**, No 2, 114 (1936).

BARBOSA: Los resultados obtenidos hasta ahora con la Atebrina en Espana. Africa méd. **2**, 18, 331 (1936).

— La Quinina y la asociacion quinina-plasmoquina en la prevencion de las recidivas de terciana benigna (Estudio comparativo). Africa méd. **8** (1936).

BARROWMAN: Notes on a demonstration of malaria control. Malayan med. J. **11**, Nr 1, 2, 3, 6, 91, 161 (1936).

BASTIANELLI: Sulla cura della malaria. Immunità e terapia. Riv. Malariol. **15**, No 1, 1 (1936).

BENNHOLD: Chemotherapie und Serumeiweiß. Zbl. inn. Med. **26**, 559 (1936).

BERCOVITZ: The use of Atebrin-Musonat for Malaria in Hainan, China. Chin. med. J. **50**, Nr 5, 687 (1936).

BERNAL FLANDES: Atebrin inyectable. Rev. med. Veracruz **1**, 1728 (1936).

BERNY et NICOLAS: Note sur la campagne antipaludique effectuée en 1936 à la Crique Anguille (Guyane française) avec la médication mixte (Quinacrine-Rhodoquine). Bull. Soc. Path. exot. Paris **19**, No 8, 870 (1936).

BHATTACHARJEE: A discussion on the therapeutics of malaria. Recent views on the use of Cinchona Alcaloids and synthetic products. Antiseptic **33**, Nr 1, 1 (1936).

— Some Observations on the Prevalence and Treatment of Malaria. In Terai District of Bengal with notes on Blackwater Fever. The Antispetic **33**, Nr 12, 762 (1936).

BHATTACHARYYA: Observations on the relative value of Atebrin and quinine as therapeutics agents in Malaria. Indian med. Gaz. **1936**, Nr 7, 375.

[1] Das Schrifttum ist, soweit möglich, bis zum Erscheinen der Arbeit berücksichtigt. Vollständigkeit in den Zitaten konnte wegen des Umfanges des Schrifttums nicht angestrebt werden. Es konnten nur grundlegende Feststellungen bzw. letzte Erkenntnisse angeführt werden. Das gesamte Schrifttum ist erfaßt durch zwei Veröffentlichungen: 1. TEGONI und WILLIAMS AURELI: Indice bibliographico della malaria. Istituto di Sanitá Publica-Sezione di Malariologia Roma. Arbeiten der Jahre **1** (1926); **2** (1927); **3** (1928); **4** (1929); **5** (1930); **6** (1931); **7** (1932); 8 (1933); **9** (1934). 2. „Die synthetischen Malariamittel" — Literaturverzeichnis. Bayer. wissenschaftliche Abteilung, Leverkusen 1936 (abgeschlossen 31. 12. 35). Nur Arbeiten, die sich in beiden Literatursammlungen nicht finden, sind hier wiedergegeben.

BISPHAM: A report on the use of Atabrine in the prophylaxis of Malaria. Amer. J. trop. Med. **16**, 547 (1936).

BOETTNER: Kriegserfahrungen aus dem Chacogebiet. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **40**, H. 3, 123 (1936).

BORMANN, v.: Einiges aus Kamerun. Med. Welt **10**, Nr 49, 1787 (1936).

BOSE: Refractory malaria cases and place of plasmochin and quinine in treatment and prevention of malaria. Indian med. Rec. (Calcutta) **53**, 129 (1933).

BOYD and KITCHEN: Is the Acquired Homologous Immunity to P. vivax equally effective against Sporozoites and Trophozoites? Amer. J. trop. Med., Mai **1936**.

BRIERCLIFFE, DALRYMPLE-CHAMPNEYS, WIGGLESWORTH, JAMES, SCHULEMANN and KIKUTH: Discussion on the Malaria Epidemic in Ceylon 1934/35. Proc. roy. Soc. Med. **29**, Nr 5, 537 (1936).

BROUWER: Darmbloeding bij een kind na gebruik van Atebrine. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **76**, Nr 15, 943 (1936).

CABRAL: Observation on the effect of Atebrin-Musonate injections in malaria. Patna J. Med. **11**, Nr 1, 29 (1936).

CANET: Prophylaxie collective par médicaments synthétiques sur les plantations des terres-rouges (1934—1936). Bull. Soc. méd.-chir. Indochine **14**, No 6, 533 (1936).

CARMAN and CORMACK: A controlled experiment in the treatment of malaria with Atebrin-Musonate by injection. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **29**, Nr 4, 381 (1936).

CASINI: Aziona di alcuni antimalariei sugli infusori. Riv. Malariol. **15**, 153 (1936).

CHOPRA: A Handbook of Tropical Therapeutics. Art Press Calcutta 1936.

— GANGULY and ROY: Studies on the action of antimalarial remedies on monkey malaria. The relationship between the concentration of Atebrin in the circulating blood and parasite count. Indian med. Gaz. **1936**, Nr 8, 443.

— DAS GUPTA and ROY: On the mode of action of atebrin on Plasmodium knowlesi. A preliminary note. Indian med. Gaz. **1936**, Nr 12, 710.

— GUPTA and SEN: A comparative study of the action of Atebrin and Atebrin-Plasmochin combinatiou on Indian strains of malaria. Indian med. Gaz. **1936**, Nr 6, 309.

— and MUKHERJEE: The trend of immunity studies in malaria. Indian med. Gaz. **1936**, Nr 1. 34.

— and ROY: On the determination of small quantities of Atebrin in the blood. Indian J. med. Res. **24**, Nr 2, 487 (1936).

CHROMETZKA: Purinstoffwechseluntersuchungen am Hund. Die Stoffwechselwirkung bestimmter reticuloendothelaktiver Substanzen. Z. exper. Med. **1936**, H. 4/5, 645.

CLARK: Recent research on prophylaxis and treatment of malaria. South. med. J. **29**, 752 (1936).

CLEMENTS: A Papuan Field Experiment of Malaria Treatment. Med. J. Austral. **1936**, 1, 7, 235.

CORRADETTI: Sull'immunita acquisita nella terzana benigna in relazione col trattamento dell'attacco primario. Riv. Malariol. **15**, 3, 161 (1936).

CRAIG: Malaria prevention Methods in Java. J. r. Army med. Corps **67**, 233 (1936).

— Report on the league of nations course on malaria held in Singapore. J. roy. Army med. Corps **68**, Nr 3, 164 (1937).

DECOURT: Les bases d'une thérapeutique curative du paludisme. Riv. Malariol. **15**, No 5, 358 (1936).

— Etudes sur la toxicité de la Praequine (Plasmochine) et de la Rhodoquine (710). Bull. Soc. Path. exot. Paris **29**, No 3, 328 (1936).

— DUPOUX, BELFORT et HENRY: Expériences sur la prophylaxie collective du paludisme réalisées dans la région d'Oued Zerga (Tunisie) en 1935. Bull. Soc. Path. exot. Paris **29**, No 5, 487 (1936).

— MARINI et HENRY: Expériences sur la prophylaxie collective du paludisme réalisées à Menzel-Temime (Cap Bon Tunisien) en 1935. Bull. Soc. Path. exot. Paris **29**, No 5, 480 (1936).

— VILLAIN, MARINI et DUPOUX: Expériences de prophylaxie collective du paludisme par les produits synthétiques, effectuées en Tunisie au cours de l'année 1934. Arch. Inst. Pasteur Tunis **25**, No 1, 154 (1936).

DERONJA: Therapie und Prophylaxe mit Atebrin und Plasmochin. Lekar 1936, März, April, Mai.

DIKSHIT: Pharmacological action of Plasmoquine. Rec. Malaria Survey India **6**, Nr 3, 453 (1936).

DUGDALE: Malaria in Portugal. J. trop. Med. **39**, Nr 13, 149 (1936).

DUNN: Some observations on the therapeutics of malaria in Ceylon. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **30**, Nr 2, 233 (1936).

DUNSCOMBE: Malaria in Guanica and Vicinity and its treatment by quinine, atabrine and plasmochin. Bol. Asoc. Med. Puerto Rico **28**, No 2, 37 (1936).

ECHEMENDIA: Paludismo. Consideraciones acerca de su tratamiento. Rev. Parasitol. Clin. y Labor. **2**, No 1, 3 (1936).

EJERCITO: Present concept of the therapeutics of malaria. Rev. Filip. Med. Farm. **27**, Nr 5, 197 (1936).

FABRY: Thérapeutique clinique du paludisme. Bull. Soc. méd.-chir. Indochine **14**, No 6, 515 (1936).

FAIRLEY: Studies on blood regeneration in tropical disease. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **27**, 545 (1934).

FARINAUD: La lutte contre le paludisme dans les colonies françaises. Ann. Méd. et Pharm. colon. **33**, No 4, 919 (1935).

— Développement de la lutte contre le paludisme sur les plantations du sud de l'Indochine. Bull. Soc. méd.-chir. Indochine **14**, No 6, 498 (1936).

FERNANDO and SANDARASAGARA: A clinical study of 647 patients treated for malaria during the Ceylon epidemic of 1934/35. Ceylon J. Sci. **3**, Nr 4, 195 (1935).

FERNAN-NUNEZ: Hemoglobinuric fever: is it an allergic phenomenon? Amer. J. trop. Med. **16**, Nr 5, 563 (1936).

FIELD and NIVEN: A clinical comparison of Atebrin-Musonate with Quinine Bihydrochloride. A preliminary report on the treatment of 286 cases of acute malaria. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **29**, Nr 6, 647 (1936).

FISCHER: Beobachtungen bei der Malariaprophylaxe mit Atebrin. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **40**, 397 (1936).

FISCHL: Fortschritte der Chemotherapie. Ergeb. Hyg. **17**, 350 (1935).

FLACK, MAJUMDER and GOLDSMITH: Atebrin by injection vs. quinine in a tea-garden practice. Indian med. Gaz. **1936**, Nr 7, 373.

FLORIANI: Tratamiento del Paludismo. Rev. Circ. med. Sud-Oeste **30/31**, 15 (1936).

FOY, KONDI and PERISTERIS: Studies on Atebrin. A controlled field experiment to test the relapse rate value of Atebrin. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **30**, Nr 1, 109 (1936).

GARIN et BÉRARD: Deux cas de paludisme avec splénomégalie chronique importante rapidement reduite par le traitement Atébrine-Plasmoquine. Presse méd. **16**, 301 (1937).

GAUD, SICAULT et MESSERLIN: Les prophylaxies médicamenteuses du paludisme au Maroc. Rabat: F. Moncho 1936.

— — — Note sur les prophylaxies médicamenteuses du paludisme au Maroc mise au point expérimentations. Bull. Soc. Path. exot. Paris **29**, No 9, 1006 (1936).

GENTSCHEFF: Über die Wirkung des Plasmochin bei den jungen Formen der Malaria tropica und Malaria tertiana. Clin. bulgara **3**, 161 (1936).

GOSIO: Esposizione riassuntiva sull'impiego di plasmochina, chinoplasmina e chinacei nella cura della malaria cronica. Atti Accad. Med. Roma **59**, No 7/9, 226 (1933).

GOVINDASWAMY: Atebrin poisoning. Lancet **1936**, 5862.

GRAYSON, HASTINGS, STEWART and MOSS: Malaria in Arkansas. Arkansas med. Soc. **32**, Nr 8, 123 (1936).

GROSSMANN et SOLOMON: Quatre cas de syndrome appendiculaire d'origine paludéenne. Bull. Soc. méd. Hôp. Bucarest **1**, 10 (1936).

HASSELMANN: Therapeutical notes on atebrin, plasmoquine (plasmochin) and yatren: a critical evaluation. Rev. Filip. Med. y Farm. **24**, No 8, 359 (1933).

— Blackwater fever in the Philippine Islands. J. Philippine Islands med. Assoc. **14**, Nr 1, 18 (1934).

HAUER: Beitrag zur Behandlung des Schwarzwasserfiebers. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **40**, H. 2, 76 (1936).

HAYES: The clinical value of intramuscular Quinine in fever during the Puerperium in tropical and subtropical countries. Indian med. Gaz. **1936**, Nr 11, 651.
HECHT: Die Verteilung des Atebrin im Organismus. Arch. f. exper. Path. **183**, Nr 1, 87 (1936).
HERNANDEZ GOMEZ: Nuevas consideraciones sobre el sindrome febril icterohemoglobinurico. Gac. Méd. Caracas **42**, No 13, 193 (1935).
HOOPS: Medical Report for the year 1934. Malacca Agricultural Medical Board Report, Statement of Accounts and Senior Medical Officer's Report for 1934.
— Medical Report for the year 1935. Malacca Agricultural Medical Board. Report, Statement of Accounts and Senior Medical Officer's Report for 1935.
HULSHOFF: Scheepsmalaria. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **1936**, 2263.
INNES: The diagnosis and treatment of Malaria. J. Christians med. Assoc. India **11**, Nr 3, 221 (1936).
JAMES: Antimalarial Chemotherapeutic Tests at the Devon Mental Hospital. 89th Ann. Rep. Devon ment. Hosp. **1934**, Devon ment. Hosp. Printing Press **1935**.
— Chemotherapy of malaria. Nature (Lond.) **1935**, 743.
— New light on the life-cycle of the malaria parasite. Lancet **1937**, 5926; Nature (Lond.) **139**, 545 (1937).
— NICOL and SHUTE: Clinical and parasitological observations on induced malaria. (With notes on their application to the study of malaria epidemics by S. P. James). Proc. roy. Soc. Med. (Sect. Trop. Dis. Parasit. S. 27) **29**, Nr 8, 879 (1936).
JEMMA: Le paludisme chez les enfants. Brux. méd. **1936**, 49, 1757.
JOHANNESSOHN: Die neue kurze Chinin-Behandlung der Malaria. Z. ärztl. Fortbildg **1936**, 2, 46.
JUSATZ: Neuere Anschauungen über die biologischen Grundlagen der Chemotherapie parasitärer Erkrankungen. Fortschr. Ther. **6**, 321 (1936).
KANG and GARVIS: Manical symptoms following use of Atebrin. Chinese med. J. **7**, 976 (1936).
KARIADI: Enkele ervaringen met chinine en atebrin bij de behandeling van chronische malaria in verband met het optreden van zwartwaterkoorts te Manokwari (Julianaziekenhuis). Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **1936**, Nr 14, 860.
KIKUTH: Spezifische Behandlung von durch Protozoen verursachten Krankheiten. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 336.
KINGSBURY: Annual Report of the Malaria Advisory Board for the Year 1935. Federated Malay States. F. M. S. Govt. Press Kuala Lumpur.
KOMP and CLARK: A third year's observation in Panama, with special reference to control with atabrine. Amer. J. trop. Med. **14**, Nr 5, 381 (1934).
— — A fifth years' observation on malaria in Panama with reference to the failure of Atabrine to control an epidemic. Amer. J. trop. Med. **16**, Nr 2, 109 (1936).
KOTIKAS: Beiträge zur Klinik und Therapie der kindlichen Malaria. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 2001.
KRÖBER: Erfahrungen mit Atebrin, per os zur Prophylaxe, per injectionem zur Behandlung der Malaria. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **40**, 3, 119 (1936).
LAHIRI: A cerebral type of malaria lighted up by a sudden shock. Indian med. Gaz. **69** Nr 4, 214 (1934).
LANGEN, DE u. STORM: Experimenteel onderzoek betreffende de werkzaamheid van Chinine, Plasmochine en Atebrine. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **1936**, Nr 8, 503.
LEGA e CASINI: L'azione dell'Atebrina nella malaria, specialmente in rapporto alle recidive. Riv. Malariol. **15**, No 6, 404 (1936).
MALDONADO SAMPEDRO: Un caso de fiebre hemoglobinurica tratado con exito por la atebrina compuesta. Med. Pais. cálid **9**, No 6, 269 (1936).
MANGU, CONSTANTINESCU et ENESCU: Un cas rare de comas malarique guérie. Mém. Soc. méd. Hôp. Bucarest **5**, 145 (1936).
MANSON: Atebrin-Plasmochin in the treatment of malaria. Indian. med. Gaz. **71**, Nr 3, 127 (1936).
— Tebetren treatment in malaria. Rec. Malaria Survey India **6**, Nr 1, 19 (1936).
MANSON-BAHR: Mansons Tropical Diseases. London: Cassell & Co. Ltd. 1935.
— Aetiology and Diagnosis of Jaundice (Discussion). Lancet **1937**, 5922.
— and MUGGLETON: Plasmodium ovale infection contracted in different parts of West and Central Africa. Brit. med. J. **1937**, Nr 3969, 217.

MARANGONI: Su talune reazioni della plasmochina. Arch. ital. Sci. Farmacol. **2**, No 4, 313 (1933).
MELLO, DE: Première campagne antimalarienne active à Gôa. Arqu. Escola med.-cir. Nova Gôa B. **5**, 1025 (1934).
MENESES HOYOS: Lecciones de Malariologia elemental. Pasteur Rev. mens. Med. **6**, 143 (1936); Rev. Med. Ejercito Nac. **6**, 19 (1936).
MENON: Epileptiform fits in a case of Malaria treated with injections of Atebrin. Malayan med. Jl. **11**, Nr 2, 121 (1936).
MIETZSCH, MAUSS and HECHT: Experimental studies on Atebrin. Indian med. Gaz. **71**, Nr 9, 521 (1936).
MIN SEIN: A case of haemoglobinuria caused by plasmochin taken as a prophylactic against malaria. Indian med. Gaz. **72**, Nr 2, 86 (1937).
MISSIROLI: Quinioplasmine utilisé dans la prophylaxie du paludisme. Soc. Nation, Org. Hyg. Comm. du Paludisme. C. H. (Mal.) 196, Genève, 6. März 1933.
MIYAHARA: Studien über die Diagnose und Therapie der Malaria. Tokyo Iji Shinshi **1936**, 173, 2965.
MOBERG: Kemoterapien vid malaria och erfarenheter med de syntetisker antimalaria-medlen plasmochin och atebrin. Hygiea (Stockh.) **96**, Nr 20, 689 (1934).
MOLLOW: Die moderne Malariatherapie. Clin. bulgara **1935**, 481.
MONIER: Résultats obtenus en 1935 avec quelques médicaments au dispensaire antipaludique de Tananarive. Bull. Soc. Path. exot. Paris **19**, No 8, 919 (1936).
MOREAU: Quinacrine et fièvres bilieuses. Bull. Soc. méd.-chir. Indochine **14**, No 2, 228 (1936).
— Le paludisme dans l'armée en Indochine. Bull. Soc. méd.-chir. Indochine **14**, No 6, 647 (1936).
MORENAS et BRUN: Un nouveau cas de paludisme à incubation prolongée. Bull. Soc. Path. exot. Paris **29**, No 9, 957 (1936).
MOSNA: L'azione della Chinina e dell' Atebrin sul Plasmodium knowlesi. Riv. Malariol. **15**, 99 (1936).
MOUKTHAR: Sur les nouveaux médicaments anti-malariques. Les Balkans, Revue mensuelle (Athen) **5**, No 5/6, 608 (1934).
— Wirkung der Glykose auf verschieden intoxifizierte Herzen. Tedavi Seririyati **4**, 14, 72 (1934).
MÜHLENS: Über einheimische Malaria, insbesondere in Nordwestdeutschland. Med. Welt **6**, 190 (1936).
— Die wichtigsten Tropenkrankheiten und ihre neuzeitliche Behandlung und Bekämpfung. Dtsch. Ärztebl. **67**, Nr 15, 370 (1937).
MURESAN: Consideratiuni la tratamentul malariei cu Atebrin si Plasmochin. Romania med. **12**, 179 (1936).
NAAB: Atebrin bei der Malariabekämpfung. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **40**, H. 1, 34 (1936).
NALL: Sub-tertian malaria: case cured with plasmochin. Kentucky med. J. **32**, 492 (1934).
NAUCK u. MALAMOS: Über die Wirkungsweise der Malaria-Heilmittel bei Affenmalaria. Klin. Wschr. **1936 I**, 888.
NAUMANN: Schwarzwasserfieber-Behandlung. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **40**, H. 2, 73 (1936).
NIETO: Notas sobre profilaxia anti-malaria en la mina „Asnazu". Rev. méd. Bogota **45**, 201, 533, 534 (1936).
NITSEN, VAN: Essai de prophylaxie rationelle chez l'enfant indigène. Bull. méd. Katanga **6**, 185 (1934).
NOCHT u. MAYER: Die Malaria. Berlin: Julius Springer 1936.
OESTERLIN: Zur Chemotherapie der Infektionskrankheiten. Klin. Wschr. **1935 II**, 1682.
OTTO: Zur Behandlung des Schwarzwasserfiebers mit Campolon nach H. E. NEUMANN. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **39**, H. 10, 423 (1935).
PAMPANA: A critical interpretation of some experiments on the treatment of malaria. Malayan med. J. **3**, 154 (1936).
PAREJA CORONEL y NEVAREZ: Un caso de Paludismo qinino-resistente curado con Atebrina y Stovarsol. Anal. Soc. Med. Quir. Guayas **16**, 2, 27 (1936).
PAZ CALDERON: Tratamiento del paludismo por solucion de Atebrina, administrada por via endevenosa. Diss. La Paz 1936.

PEREIRA: Consideracoes sobre o tratamento de paludismo pela atebrina. O Hospital **6**, **7**, 627 (1934).
PETROFF: Malaria tropica mit morbilliformem Exanthem. Bulgar. Klin. **1936**, 8.
PILLAI: The rationale of malaria treatment. Travancore med. J. **1**, **2**, 161 (1936).
QUEIPO CAMO: Nota sobre la Atebrina y sobre algunas medicaciones antipaludicas poco conocidas. Rev. Inform. Ter. **10**, 608 (1934).
RADOJCIC: Erfahrungen über die Wirkung des Atebrin und Atebrin-Plasmochin bei Malaria. Liječn. Vijesn. (serbokroat.) **5**, 215—234 (1936).
RAGIOT: Paludisme pernicieux. — Traitement par Quinine et Quinacrine. Rev. Méd. trop., Sept./Okt. **1936**, 290.
— et MOREAU: Paludisme, Hématurie quinique, Quinacrine. Bull. Soc. Path. exot. Paris **29**, No 5, 496 (1936).
— et ROBIN: Modifikations de la formule leucocytaire dans un cas d'accès pernicieux palustre traité avec succès par l'atébrine. Bull. Soc. méd.-chir. Indochine **11**, No 6, 636 (1933).
— — Paludisme à plasmodium falciparum intolérance à la quinine. Traitement par l'atébrine Bayer. Bull. Soc. med.-chir. Indochine **12**, No 1, 4 (1934).
— — Essai de traitement du paludisme par la Quinacrine. Bull. Soc. méd.-chir. Indochine **12**, No 3, 310 (1934).
RAMOS: A therapeutica da malaria nas gravidas. A efficacia da atebrina. São Paulo med. **1**, No 6, 291 (1934).
RAO and CHELUVARAYAN: Mass treatment and prophylaxis with Atebrin. Rec. Malaria Survey India **6**, Nr 3, 447 (1936).
REHDE: Ein Überblick über die Entwicklung der Malariaprophylaxe durch Arzneimittel. Erg. inn. Med. **49**, 64, 89 (1935).
REYNTJENS: La fièvre bilieuse hémoglobinurique et l'enfant noire. Bull. méd. Katanga **12**, No 4, 141, 143 (1935).
RIVAS: Tratamiento del paludismo por la Atebrina intravenosa. Med. y Cir. Occid. **4**, 33, 289 (1936).
ROBERT: Malaria in children. South. med. J. **29**, Nr 7, 738 (1936).
ROBIN et TRUONG-VAN-HUAN: Essais comparés de prophylaxie médicamenteuse antipalustre en région hyperendémique par la Praequine, associée à la Quinine ou à la Quinacrine. Bull. Soc. Path. exot. Paris **1935**, No 7, 650.
ROCHA, DA: Malaria na Infancia. Brasil med. **1936**, No 48, 1037.
RODENWALDT: Über die Technik der Malariabekämpfung. Med. Welt **28**, 998 (1936).
RODRIGUEZ: Mi experience en el tratamiento del Paludismo. Med. Pais. cálid. 8, 385 (1935).
ROSA e MACCOLINI: Il tratamento con: Atebrina-Plasmochina nella profilassi della malaria. Giorn. ital. Mal. esot. **40**, H. 7, 133 (1936).
— e VALLI: L'Atebrin e la Plasmochina nella bonifica umana antimalarica. Riv. Malariol. **15**, No 1, 32 (1936).
— — e MACCOLINI: Ancora sull'Atebrin e la Plasmochina nella bonifica umana antimalarica. Riv. Malariol **15**, No 4, 258 (1936).
RUGE: Neuzeitliche Probleme der Malaria-Forschung. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1869. —
— Zur Frage der JAMESschen Sporozoitentheorie. Z. Hyg. **118**, 724 (1936). — Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1869.
SALAH: Investigations on the treatment of malaria with Atebrin. J. Egypt. med. Assoc. **19**, Nr. 12, 717, (1936).
SAMBALI: Casi di malaria maligna estivo-antunnale guariti con l'atebrin e con la plasmochina. Progr. Ter. **23**, No 2, 74 (1934).
SANDERS: Treatment of malaria by the short course method. South. med. J. **29**, Nr 7, 746 (1936).
— Present day trend in malaria therapy. Tri-State med. J. 8, 1608 (1936).
SATOH: Theoretische Betrachtungen über Plasmochin. Jikken-Igaku-Zasshi (jap.) **19**, Nr 4, 420 (1935).
SCHULEMANN: The malaria epidemic in Ceylon. Brit. med. J. **1935**, 1017.
— Malaria epidemic on Ceylon. Lancet **1936**, 5867.
— The Malaria Epidemic in Ceylon. Brit. med. J. **1936**, 186.
— Über die Problematik der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologisch-therapeutischer Wirkung. Arch. f. exper. Path. **181**, 37 (1936).

SECKINGER: Atabrine and Plasmochin in the treatment and control of malaria. Amer. J. trop. Med. **15**, Nr 6, 631 (1935).
SEELIG and SINGH: A clinical study of the effects of treating malaria with Atebrin and Atebrin-Musonate. Rec. Malaria Survey India **6**, Nr 2, 171 (1936).
SEIFFERT: Die Malariaepidemie 1934/35 in Ceylon. Münch. med. Wschr. **1936 I**, 732.
SERGENT et VOGT: De l'action de deux produits synthétiques, la rhodoquine et la quinacrine sur le Plasmodium praecox aux différents stades de son évolution. C. r. Soc. Biol. Paris **115**, No 10, 1101 (1934).
SHAO-KWANG LIU, FA-CHU CHANG and YAO-TEH CHANG: Studies on the pharmacological actions of Quinine, Plasmoquine, and Atebrin. Nat. med. J. China **21**, 1077 (1935).
SICAULT et MESSERLIN: Quelques données nouvelles sur les thérapeutiques stérilisantes du paludisme. La cure continue. Bull. Soc. Path. exot. Paris **29**, No 5, 598 (1936).
SIEGENBEEK VAN HEUKELOM: De behandeling van acute malaria met intramusculaire atebrine-injectie's. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **77**, Nr 1, 54 (1937).
— en OVERBEEK: Behandeling van de acute malaria-anvaal met atebrine pro injectione. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **76**, Nr 40, 2507 (1936).
SIMEONS: Mass treatment with injectable Atebrin. Indian med. Gaz. **71**, Nr 3, 132 (1936).
SINTON: A new anti-malaria scheme for Bengal. Proposed mass treatment experiment for malaria in rural Bengal. Calcutta, Bengal Government Press **1933**, 21.
— A Discussion of Some Points contained in the „Third General Report of the Malaria Commission" on „the Therapeutics of Malaria." Quart. Bull. Health. Organis., League of Nations. Geneva **4**, No 4, 643 (1935).
— What Malaria costs India. Nationally, Socially and Economically. Rec. Malaria Survey India **6**, Nr 1, 91 (1936).
SLIWENSKY: Das Schwarzwasserfieber in Bulgarien. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1933**, H. 10, 468.
SLOT: Methaemoglobinurie in de tropen. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **76**, 2362 (1936).
SLYPE, VAN: Atebrine injectable et paludisme aigu. Ann. Soc. belge Méd. trop. **16**, No 3, 429 (1936).
SOBKY: Effect of Anti-Malaria Drugs on Malaria-Parasites. J. Egypt med. Assoc. **5**, 234 (1936).
SOESILO: Ervaringen met atebrin in de laatste 3 jaren. 7. Nederl.-Indië. Natuurwet. Congr. 1935 Batavia 1935. p. 304.
— Schema voor malariabehandeling, -bestrijding en -prophylaxis. Geneesk. Jaarb. Nederl.-Indië **1937**, 300.
— and GILBERT: Report about malaria-prophylaxis and treatment with atebrin. Meded. Dienst Volksgezdh. Nederl.-Indië **23**, 1, 5 (1934).
SONNENSCHEIN: Schädigung durch Plasmochin-Überdosierung. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **40**, H. 4, 165 (1936).
SOTIRIADÈS: Passive immunity in experimental and natural malaria. J. trop. Med. **39**, Nr 22, 257 (1936).
SPAAR: The therapeutics of malaria. J. trop. Med. **40**, 13 (1937).
STUPPY: Laboratoriumsinfektion mit Malaria tertiana, zugleich ein Beitrag zur Malariabehandlung mit Atebrin. Münch. med. Wschr. **1936 I**, 932.
SUR: A new anti-malaria scheme for Bengal. Scheme for an antimalaria campaign in Bengal. Calcutta, Bengal Government Press **1933**, 9.
SWELLENGREBEL: Verslag over de Jaren 1934 en 1935 van de malaria-commissie uit den gezondheidsraad. Versl. Meded. Volksgezdh., Juni **1936**.
TEVES: Einige Erwägungen über die Malaria in Peru und ihre neue Behandlung. Sicuani 1935.
TILLEMA: Enkele gevallen van chinine- of atebrineresistente malaria. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **76**, Nr 38, 2399 (1936).
TOULLEC et MOREAU: Essais de traitement par l'atébrine sur des cas de paludisme quinio-résistante de la Haute-Région tonkinoise. Bull. Soc. med.-chir. Indochine **11**, No 6, 723 (1933).
TRENSZ: Courves sérologiques chez les paludéens en traitement. Bull. Soc. Path. exot. Paris **29**, 749 (1936).
TREVINO: Terapeutica del Paludismo. Monterrey-Medico **2**, 45 (1935).
TRIMARCHI: L'atebrina nella cura della malaria. Atti 39. Congr. Soc. med. int. Pavia, 18.—21. Okt. **1933**, 183.

TURNER: The Neurologic and Psychiatric Manifestations of Malaria. South. med. J. **29**, Nr 6, 578 (1936).
ULTEE: Richtlijnen voor den Dienst der Volksgezondheid. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **76**, Nr 47, 3057 (1936).
VALCKE: Médication antimalarienne excessive. Ann. Soc. belge Méd. trop. **16**, No 4, 533 (1936).
VALENTINI: A proposito di una grave sindrome mielo-radicolo-neuritica insorta nel corso di terapia atebrinica. Pediatria **45**, No 1, 51 (1937).
VALENZUELA: Antipaludicas. Quinina, Plasmoquina y Atebrina. An. Soc. med. Quir. Guayas **16**, No 3, 55 (1936).
VELA GONZALEZ: Prophilaxis del Paludismo. Monterry-Medico **2**, 41 (1935).
VENKATASUBRAMANIAM: Blackwaterfever. Indian. med. J. **30**, Nr 2, 71 (1936).
VIDAL: Algo sobre el tratamiento del paludismo con la Atebrina. Consultorio internac. (Costa Rica) **11**, 60, 134 (1937).
VISCHER: Medizinische Erfahrungen unter den Dajaken in Süd-Borneo. Schweiz. med. Wschr. **1936 I**, 315.
VOORHOEVE: En nieuwe vorm van chininetrediening bij malaria. Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië **1936**, Nr 23, 1441.
WALLACE: The control of malaria on estates by mass treatment with Atebrin. Malayan med. J. **11**, Nr 4, 187 (1936).
— Mass treatment with Atebrin 1934. A note on some Malayan work. J. trop. Med. **3**, 31 (1936).
WELCH: Treatment of malaria with atabrine. Internat. J. of Med. (Burlington, VT.) **1933**, 46, 343.
WERNER: Über moderne Malariatherapie. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 551.
— Zur Methodik der Arzneimittelprüfung bei Malaria und zur Fieberbehandlung der Paralyse (Rickettsienimpfung). Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 903.
— Über Schwarzwasserfieber und seine Überwindung durch Chinin-Vermeidung. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 270.
WICKRAMASINGHE: Observations regarding the uses of Atabrine and Quinine in the treatment of malaria. J. Ceylon Branch brit. med. Assoc. **1936**, 33, 35.
WILLCOX: Aetiology and Diagnosis of Jaundice (Discussion). Lancet **1937**, 5922.
WILLIAMS: Factors concerned in malaria control by drug treatment. South. med. J. **29**, Nr 7, 743 (1936).
WINCHESTER: Individual Chemoprophylaxis against Malaria. Preliminary Report. South. med. J. **29**, Nr 10, 1029 (1936).
YAO, LING and LIU: Studies on the so-called Changch'i. I. Changch'i in Kweichow and Kwangsi Border. Chin. med. J. **50**, Nr 5, 726 (1936).
ZIEMANN: Zur modernen Therapie und Prophylaxe der Malaria (speziell mit Atebrin und Plasmochin). Med. Klin. **1936 I**, 745.
— Malariatherapie. Med. Klin. **1936 II**, 1082.
— Malaria. Lehrbuch der Militärhygiene. Berlin: Julius Springer 1936.
— Über Kriegsmalaria und Kriegsmalariafolgen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **41**, 73 (1937).

III. Der heutige Stand der Diagnostik und Immunotherapie der Schweinepest[1].

Von

J. MICHALKA-Wien.

Inhalt.

Seite

I. Diagnostik der Schweinepest 127
1. Die Diagnostik der Schweinekrankheiten im allgemeinen 127
2. Das Wesen der Schweinepest 129
3. Der Nachweis des Schweinepestvirus 129
a) Der Übertragungsversuch S. 129. — b) Der direkte Infektionsversuch nach MIESSNER S. 131. — c) Die Züchtung des Virus in Gewebekulturen S. 131.
4. Diagnostische Anhaltspunkte aus der Anamnese 132
5. Die Epidemiologie der Schweinepest 132
6. Klinische Diagnostik 136
7. Pathologisch-anatomische Diagnostik 138
8. Pathologisch-histologische Diagnostik 141
9. Bakteriologische Diagnostik 145
10. Immundiagnostik 146
11. Der diagnostische Impfversuch 149
II. Immunotherapie der Schweinepest 150
1. Gewinnung von Serum und Virus 150
2. Wertbestimmung des Schweinepestimmunserums 152
3. Allgemeine Richtlinien für die Beurteilung von Impfergebnissen 155
4. Impfungen mit Rekonvaleszentenserum 155
5. Impfungen mit Immunserum (passive Immunisierung) 156
a) Rein passive Immunisierung S. 156. — b) Mit Aussicht auf den Übergang der passiven in eine aktive Immunität S. 158.
6. Simultanimpfungen 159
7. Vaccineimpfungen gegen Schweinepest 166
8. Indikationen für die einzelnen Arten der Impfungen 171
Literatur 172

I. Diagnostik der Schweinepest.

1. Die Diagnostik der Schweinekrankheiten im allgemeinen.

Die Diagnostik der Schweinekrankheiten bietet im allgemeinen größere Schwierigkeiten als die der anderen Haustiere. Die Ursache liegt vor allem darin, daß eine exakte klinische Untersuchung nur in einem beschränkten Umfange möglich ist und nur in Ausnahmefällen ohne Anwendung von Zwangsmaßnahmen (Halten der Tiere, Anwendung der Schweinebremse usw.) durchgeführt werden kann. So scheitert beispielsweise die Perkussion und Auskultation der Brustorgane meist durch die Unruhe und das Schreien der Tiere. Weiters erschwert bei älteren Tieren der oft beträchtliche Fettansatz eine

[1] Aus der Bundesanstalt für Tierseuchenbekämpfung in Mödling bei Wien.

genaue klinische Untersuchung der Brust- und Bauchorgane wesentlich. Ferner lassen die meist unbestimmten ersten klinischen Symptome wie Fieber, Verweigerung der Futteraufnahme, Mattigkeit, Verkriechen in die Streu, Schwanken in der Nachhand, Durchfall oder Verstopfung, wie sie bei fast allen Infektionskrankheiten der Schweine in gleicher Weise zu finden sind, vorerst eine sichere Diagnosestellung nicht zu. Eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung ist jedoch Grundbedingung für eine erfolgreiche Bekämpfung der Infektionskrankheiten, die bei den Schweinen als Herdentieren an erster und wichtigster Stelle stehen und die größten wirtschaftlichen Verluste verursachen. Zu einer möglichst frühzeitigen Erkennung der Schweineseuchen müssen daher in der Regel neben der klinischen Untersuchung noch andere Untersuchungsmethoden, wie die Erhebung des pathologisch-anatomischen, des pathologisch-histologischen und des bakteriologischen Befundes bei verendeten oder zur Diagnosestellung geschlachteten Tieren, herangezogen werden. Da eine Reihe von Infektionskrankheiten der Schweine wie die Schweinepest, die AUJESZKYsche Krankheit (Pseudowut), die Ferkelgrippe, die Schweineinfluenza und die infektiöse Encephalomyelitis (Teschener Krankheit) durch filtrierbare, ultravisible Virusarten hervorgerufen werden, so wird sich die Durchführung eines Übertragungsversuches auf geeignete Versuchstiere zu einer einwandfreien Diagnosestellung in vielen Fällen nicht umgehen lassen. Solche Tierversuche sind jedoch langwierig und kostspielig und bieten keine 100%ige Sicherheit. Es ist daher nur der positive Ausfall eines Übertragungsversuches als beweiskräftig anzusehen. Die Vornahme von Übertragungsversuchen erfordert jedoch außerdem wegen der hohen Infektiosität und der damit verbundenen ungemein leichten Übertragbarkeit der filtrierbaren Virusarten besondere Vorsichtsmaßnahmen zwecks Verhinderung ungewollter Übertragungen. Derlei Übertragungsversuche erfordern daher besondere Einrichtungen und können daher nicht in allen Untersuchungsanstalten durchgeführt werden.

Serologische Untersuchungen kommen derzeit bei der Diagnostik der Schweineseuchen nicht in jenem Ausmaße in Frage wie bei den anderen Haustieren. So findet nur die Agglutination zur Feststellung des infektiösen Abortus (Bang) und in bescheidenerem Ausmaße zur Feststellung des Schweinerotlaufes Anwendung. Die Durchführung von Komplementbindungen mit Schweineseren scheitert an dem Vorkommen von Normalhämolysinen für Schafblut in den Schweineseren (MANNINGER). Schon die Gewinnung größerer Blutmengen zwecks Vornahme von serologischen Untersuchungen bietet bei Schweinen insoferne größere Schwierigkeiten, als größere Blutmengen nur durch Aderlaß aus den Schweifarterien gewonnen werden können, die eine teilweise Amputation des Schweifes erforderlich machen, zu der sich jedoch nicht jeder Tierbesitzer einverstanden erklärt. Die Gewinnung kleinerer Blutmengen erfolgt in der Regel aus den Ohrvenen.

Auch allergische Reaktionen finden bis nun nur in beschränktem Umfange Anwendung, wie beispielsweise zur Feststellung einer Tuberkuloseinfektion und zum Nachweis einer Eiweißüberempfindlichkeit (URBACH und MICHALKA).

Die angeführten Schwierigkeiten bei der Diagnostik der Schweinekrankheiten lassen es begreiflich erscheinen, daß der Diagnostiker nur in wenigen Fällen mit einer Untersuchungsmethode, beispielsweise mit der klinischen Untersuchung allein, das Auslangen finden kann. In weitaus den meisten Fällen

wird es durch Zuhilfenahme weiterer Untersuchungsmethoden wie einer Probeschlachtung mit anschließender bakteriologischer Untersuchung usw. die Sicherung der Diagnose möglich sein. Diese allgemeinen Bemerkungen mußten vorausgeschickt werden, um die Schwierigkeiten, denen wir bei der Diagnostik der Schweinepest begegnen werden, verständlich zu machen.

2. Das Wesen der Schweinepest.

UHLENHUTH, MIESSNER und GEIGER kennzeichnen die Schweinepest „als eine fieberhafte septikämische und durch ein filtrierbares Virus hervorgerufene Infektionskrankheit des Schweines, die vornehmlich mit einer hämorrhagischen Entzündung der Schleimhäute einhergeht. Beim chronischen Verlauf herrschen die diphtheroiden Prozesse im Digestionstractus, besonders im Dickdarm vor."

Früher für eine infektiöse Darmerkrankung gehalten, wird jetzt mit Recht bei der Schweinepest das Bild der hämorrhagischen Diathese immer mehr in den Vordergrund gerückt. In einer Hinsicht unterscheidet sich die Schweinepest wesentlich von allen anderen Infektionskrankheiten der Schweine. Der Schweinerotlauf ist beispielsweise eine bei Schweinen sehr häufig, aber nicht ausschließlich vorkommende Erkrankung. Infektionen mit Stäbchenrotlauf finden wir außer bei Schweinen häufig bei Mäusen, gelegentlich auch bei Hühnern, Pferden, Rindern, Schafen und beim Menschen. Die Schweineseuche (Bipolarisbazillose) ist überhaupt keine für Schweine spezifische Erkrankung, sondern nur ein Teil aus der großen Gruppe der hämorrhagischen Septikämie. Seuchenhafte, durch Paratyphusbakterien oder Streptokokken verursachte Erkrankungen finden wir außer bei Ferkeln auch bei anderen Jungtieren. Ebensowenig ist die AUJESZKYsche Krankheit eine spezifische Schweineerkrankung. Ein Übergreifen der infektiösen Bronchitis und Bronchopneumonie der Rinder auf die im selben Stalle untergebrachten Schweine (Schweineinfluenza) konnte ich wiederholt beobachten. Die Schweinepest hingegen ist eine für das Schwein spezifische Erkrankung, an der ausschließlich nur Schweine und sonst keine andere Tierart erkranken können. Die Schweinepest ist demnach die für das Schwein spezifische Infektionskrankheit.

Die Begriffsbestimmung wird bei der Schweinepest insbesondere noch dadurch erschwert, daß wir über die Natur der filtrierbaren Virusarten im allgemeinen und über die des Schweinepestvirus im besonderen noch völlig im unklaren sind. Ja selbst die Frage, ob das Virus ein lebendes Agens im Sinne von Mikroorganismen ist oder nicht, ist mit absoluter Sicherheit noch nicht entschieden.

3. Nachweis des Schweinepestvirus.

Für den Nachweis des Schweinepestvirus beim lebenden oder toten Tier stehen uns der Übertragungsversuch auf gesunde Schweine, der direkte Infektionsversuch und die Züchtung des Virus in Gewebekulturen zur Verfügung.

a) Der Übertragungsversuch. Der Übertragungsversuch auf gesunde Schweine ist die zuverlässigste Methode, um in Schweinepestverdachtsfällen zu einer gesicherten Diagnose zu gelangen. Er ist allerdings nicht leicht durchzuführen und erfordert für diesen Zweck speziell eingerichtete Institute sowie reiche Erfahrung für die Beurteilung der Versuchsergebnisse. BENNER schlägt vor,

einen diagnostischen Tierversuch gegebenenfalls unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen an Ort und Stelle, im Seuchenhofe selbst vorzunehmen. UHLENHUTH, MIESSNER und GEIGER empfehlen für den Versuch 50—75 kg schwere Schweine zu verwenden, da dann interkurrente Erkrankungen, die vornehmlich bei jungen Tieren und unter dem Einfluß unhygienischer Haltung auftreten, vermieden werden können und da weiterhin die Immunitätsverhältnisse bei diesen Schweinen sicherer sind als bei jugendlichen Tieren. Gesonderte Wartung und Fütterung der Versuchstiere ist eine unerläßliche Grundbedingung. Die Versuchstiere müssen derart untergebracht werden, daß Kontaktinfektionen durch den Stall oder Wärter verläßlich vermieden werden. Aus diesem Grunde empfiehlt es sich auch, Temperaturmessungen bei den Versuchstieren nicht vorzunehmen, sofern es sich nicht um einen Einzelversuch handelt, sondern sich auf die klinische Beobachtung zu beschränken. Einigermaßen schwierig ist die Beschaffung einwandfreier Schweine aus sicher schweinepestfreien Beständen. Gelegentliche Infektionskontrollen sollen über die Empfänglichkeit der angekauften Schweine für Schweinepest Aufschluß geben.

Zur Verimpfung an die Versuchstiere gelangen Blut, Harn oder Organextrakte, insbesondere von Milz, Lymphknoten und Knochenmark, die zwecks Vermeidung von bakteriellen Sekundärinfektionen durch BERKEFELD-Kerzen oder SEITZ-Filter keimfrei filtriert werden. Da Schweinepestvirus nach den Untersuchungen UHLENHUTHS und seiner Mitarbeiter sowie neuerdings von DAVID durch Fäulnis verhältnismäßig rasch zerstört wird, ist die Auswahl des Untersuchungsmateriales von besonderer Wichtigkeit. Zur Einsendung an Institute zwecks Vornahme eines Übertragungsversuches sollen vornehmlich geschlossene Röhrenknochen oder an Fließpapier angetrocknetes Blut gelangen.

Durchführung des Übertragungsversuches. Aus dem zu untersuchenden Materiale wird zunächst ein keimfreies Filtrat hergestellt und damit die beiden Versuchsschweine subcutan oder intramuskulär infiziert. Die Tiere werden nun durch 3 Wochen klinisch beobachtet, wobei insbesondere auf das Auftreten einer Conjunctivitis, Verminderung oder vollständige Verweigerung der Futteraufnahme, Schwäche oder Lähmung der Nachhand sowie auf das Auftreten von Hautblutungen geachtet werden muß. Erkranken und verenden die Versuchstiere, so ist durch den pathologisch-anatomischen Befund die Diagnose Schweinepest zu erhärten oder zu entkräften. In Zweifelsfällen empfiehlt sich eine weitere Passage durchzuführen. Einen weiteren Hinweis auf eine stattgehabte Infektion bietet die Feststellung des Gewichtes der Versuchsschweine vor und nach dem Versuche. Eine Gewichtsabnahme am Ende der Versuchsdauer läßt ein positives Ergebnis des Übertragungsversuches vermuten.

Bleiben die Versuchstiere während der dreiwöchigen Beobachtungszeit gesund oder genesen sie nach kürzerer oder längerer Krankheitsdauer, so werden die Tiere gleichzeitig mit einem Kontrollferkel am 21. Tage mit einem hochvirulenten Virus subcutan oder intramuskulär infiziert. Durch diesen Reinfektionsversuch wird die Sicherheit des Versuches noch gesteigert.

Beurteilung des Übertragungsversuches: Als *positiv* ist der Tierversuch anzusehen, wenn entweder die Versuchstiere nach kurzer Inkubation (etwa nach 3—5 Tagen) typisch an Schweinepest erkranken und verenden oder nach kurzdauernder Erkrankung wieder genesen und sich bei der Reinfektion immun erweisen. Erkranken die Versuchstiere erst zwischen dem 15. und 20. Tage,

so ist der Verdacht einer Stallinfektion gegeben und der Versuch mindestens als zweifelhaft zu beurteilen.

Als *negativ* ist der Tierversuch zu bewerten, wenn die Tiere während der Beobachtungszeit andauernd gesund bleiben und bei der Reinfektion ungefähr zur gleichen Zeit wie das Kontrolltier typisch an Schweinepest erkranken.

Als *zweifelhaft* ist der Versuch anzusehen, zunächst wenn die Versuchstiere zwar nach kurzer Inkubation erkranken und verenden, der pathologisch-anatomische Befund jedoch nicht mit voller Sicherheit für Schweinepest spricht; ferner in den Fällen, in denen bei der Reinfektion die Versuchstiere nicht zur gleichen Zeit wie das Kontrolltier erkranken, sondern entweder bereits am ersten Tag nach der Reinfektion (Verdacht einer Sensibilisierung durch das erste Virus) oder aber erheblich später (Durchbruch einer bestehenden aber ungenügenden Immunität). Die Schweinepestimmunität ist eben keine absolute, sondern eine relative, die durch ein virulenteres Virus durchbrochen werden kann. Wenn auch die letzteren Fälle auf Grund der Erfahrungen, die ich bei der Durchführung von Übertragungsversuchen sammeln konnte, nicht allzu zahlreich sein dürften, so wird doch durch die Möglichkeit des Durchbruches einer bestehenden Immunität der Wert des Reinfektionsversuches etwas beeinträchtigt.

Hinsichtlich der Bewertung des Tierversuches kommen David und Röhrer zu dem Ergebnis, daß bei den akuten Verdachtsfällen mit 45% und bei den Fällen des Verdachtes chronischer Pest mit 50% Versagern zu rechnen sei. Das findet seine Begründung darin, daß der Tierversuch nur dann eine 100%ige Sicherheit bietet, wenn er mit Virusblut durchgeführt wird, das am 3. oder 4. Fiebertage, das ist etwa zwischen dem 5. und 7. Tage nach der Infektion entnommen wurde. Je weiter wir uns von diesem Zeitpunkte entfernen, um so unsicherer wird das Ergebnis des Tierversuches. Vermutlich tritt vom 6. Tage nach der Infektion ab, also mit dem Beginne der Antikörperproduktion, eine Abschwächung des Virus ein.

b) Der direkte Infektionsversuch nach Miessner. Stehen für die Immunitätsprüfung lebende durchseuchte Tiere, insbesondere Kümmerer aus chronisch verseuchten Zuchtbeständen zur Verfügung, so kann uns nach dem Vorschlage von Miessner die Immunitätsprüfung (Reinfektion) bei diesen Tieren direkten Aufschluß über das Vorliegen einer Schweinepestinfektion im Bestande geben, ohne den Umweg des Übertragungsversuches beschreiten zu müssen. Ist das Kümmern nicht auf Schweinepest zurückzuführen, so verläuft der Infektionsversuch tödlich. Beim Vorliegen von chronischer Pest als Ursache des Kümmerns erfolgt keine besondere Schädigung der Tiere.

Auch beim direkten Infektionsversuch ist gelegentlich mit einem Durchbruch der Immunität zu rechnen, weshalb die Beurteilung stets im Vergleich mit dem Ablauf der Infektion bei einem Kontrollferkel erfolgen soll.

c) Die Züchtung des Schweinepestvirus in Gewebekulturen. Hecke ist es gelungen, das Schweinepestvirus in Gewebekulturen künstlich zur Vermehrung zu bringen. Er verwendete Tropfenkulturen mit Plexus chorioideus von Schweinen als Kulturgewebe in Schweineplasma und Schweinemilzextrakt, ferner Flaschenkulturen mit Knochenmark in Plasma und Drewscher Lösung und ebensolche Lymphknotenkulturen. Es gelang die Fortzüchtung des Virus

bis zu 20 Kulturgenerationen bei einer errechneten Verdünnung des Ausgangsmateriales von 10^{30}.

Da der Virusnachweis in den Gewebekulturen wieder nur durch den Tierversuch erbracht werden kann, so kommt diese Methode für praktisch diagnostische Zwecke derzeit nicht in Frage.

Für den *direkten* Nachweis des Schweinepestvirus steht uns demnach in erster Linie der Übertragungsversuch und allenfalls noch der direkte Infektionsversuch zur Verfügung. Wenn auch der Übertragungsversuch heute die exakteste Methode zum Nachweis einer Schweinepestinfektion ist, so kommt er doch für die tägliche Praxis wegen seiner Kostspieligkeit und Langwierigkeit nicht in Frage, sondern bleibt nur für die Klärung wissenschaftlich oder praktisch wichtiger Fälle vorbehalten. Wir sind daher bei der Feststellung der Schweinepest in den weitaus meisten Fällen auf den *indirekten* Nachweis des Schweinepestvirus angewiesen. Dieser wird dadurch erbracht, daß wir auf Grund unserer Erfahrung annehmen, daß seuchenhafte Erkrankungen der Schweine, die einen bestimmten Verlauf nehmen, von bestimmten klinischen Erscheinungen begleitet sind und bestimmte pathologisch-anatomische Veränderungen erkennen lassen, von dem Virus der Schweinepest erzeugt werden.

Die Diagnostik der Schweinepest stützt sich daher vornehmlich 1. auf die Epidemiologie, 2. auf das klinische Krankheitsbild und 3. auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen.

4. Diagnostische Anhaltspunkte aus der Anamnese.

Schon der Vorbericht vermag uns oft wertvolle diagnostische Anhaltspunkte für das Vorliegen von Schweinepest zu bieten. Angaben über Durchführung und Zeitpunkt der Rotlaufimpfung, Ankauf von Tieren in der letzten Zeit, Einstellen fremder Eber, Verfütterung von Fleischabfällen und Küchentrank, frühere seuchenhafte Erkrankungen im Bestande usw. sind oft von ausschlaggebender Bedeutung. Nicht selten sehen wir jedoch die Schweinepest in einem Bestande plötzlich auftreten, der von jedem bekannten Seuchenherd weit entfernt ist und bei dem sich auch irgendeine andere Einschleppungsmöglichkeit nicht ermitteln läßt. Für die Erklärung solcher durchaus nicht vereinzelter Fälle gibt es nur zwei Möglichkeiten. Entweder ist es möglich, daß das Pestvirus auch ohne vorhergegangene Durchseuchung in Symbiose mit dem Schweineorganismus zu leben imstande ist, oder daß unter besonderen Umständen bei einzelnen Schweinen das Virus vom Schweineorganismus selbst gebildet wird (GLÄSSER), wie es bei manchen anderen filtrierbaren Virusarten bereits erwiesen erscheint (unspezifische Virusbildung).

5. Die Epidemiologie der Schweinepest.

Das vielgestaltige Bild des Seuchenverlaufes bei der Schweinepest gibt uns wertvolle Anhaltspunkte für die Diagnostik der Erkrankung, die bisher vielfach nicht in gebührender Weise gewürdigt wurden. Die Verschiedenartigkeit des Seuchenverlaufes ergibt sich einerseits aus den Virulenzschwankungen des Ansteckungsstoffes und andererseits aus der verschiedenen Empfänglichkeit bzw. Resistenz der Schweine. Aus dem Wechselspiel dieser beiden Faktoren ergeben sich folgende vier Möglichkeiten: 1. hohe Virulenz des Virus und volle

Empfänglichkeit der Schweine, 2. hohe Virulenz des Virus und erhöhte Resistenz der Schweine, 3. geringe Virulenz des Virus und volle Empfänglichkeit der Schweine und 4. geringe Virulenz des Virus und erhöhte Resistenz der Tiere. Alle diese vier theoretisch möglichen Fälle lassen sich auch in der Praxis beobachten.

Die Virulenz des Schweinepestvirus schwankt innerhalb weiter Grenzen. Daß es sich tatsächlich um Virulenzschwankungen handelt und nicht um verschiedene Virustypen (Pluralität des Virus), haben die Untersuchungen von RUPPERT, KÖVES, HIRT und HUPBAUER dargetan. Einzig POWLEY glaubt auf Grund der vielfach nachgewiesenen milden Formen der Schweinepest an eine Pluralität des Virus denken zu müssen. Die verschiedene Empfänglichkeit der einzelnen Schweinerassen ist konstitutionell begründet, spielt aber nur eine geringfügige Rolle. Im allgemeinen sind sämtliche Schweinerassen einschließlich des Wildschweines für Schweinepest empfänglich. Eine erhöhte Resistenz erlangt der Schweineorganismus lediglich durch Auseinandersetzung mit dem Schweinepestvirus während des extrauterinen Lebens auf Grund einer natürlichen oder künstlichen Durchseuchung (Simultanimpfung) bzw. auf Grund einer passiven Immunisierung. Von Wichtigkeit ist fernerhin der Umstand, daß die Schweinepestimmunität nicht eine absolute, sondern eine relative ist, die durch ein stärkeres Virus durchbrochen werden kann. Auch die Saugferkel immuner Mütter sind, wie aus den Versuchen SCHNEIDERS und ROHONYIS hervorgeht, für Schweinepest voll empfänglich, insolange sie noch keine Muttermilch aufgenommen haben. Mit der Muttermilch hingegen erhalten sie Schutzstoffe zugeführt, so daß sie sich bis zu einem Alter von 6 Wochen gegen eine künstliche und natürliche Infektion resistent erweisen.

Aus dem Wechselspiel von Virulenz und Empfänglichkeit bzw. Resistenz ergeben sich demnach folgende Verlaufsformen der Schweinepest.

1. Bei hoher Virulenz des Virus und voller Empfänglichkeit der Schweine nimmt die Schweinepest einen *akuten oder subakuten* Verlauf je nach der Konstitution der Tiere. Diese Verlaufsform kennzeichnet sich durch das schubweise Auftreten der Erkrankungen. Es erkrankt zunächst ein Tier, nach 5 bis 8 Tagen erkrankt eine größere Anzahl von Schweinen. Die Intervalle zwischen den einzelnen Schüben werden immer kürzer und die Zahl der erkrankten Schweine immer größer. Die akute Schweinepest nimmt demnach anfangs einen langsamen, später einen stürmischen Verlauf. Das schubweise Auftreten der Erkrankungen läßt sich einerseits durch die mindestens 4tägige Inkubation bei natürlicher Infektion und andererseits durch die erst vom 5. Tage ab in größerer Menge nachweisbare Virusausscheidung mit dem Harn erklären, wodurch erst die Bedingungen für eine Massenausstreuung des Virus gegeben sind. Morbidität und Mortalität schwanken zwischen 60 und 100%.

Bei massiven natürlichen Infektionen, wie sie sich bei Infektionen durch gemeinsame Weiden oder Tränken, sowie durch das Auffressen von an Pest gefallenen Kadavern ergeben können, oder bei künstlichen Infektionen im Gefolge von Schutzimpfungen kann gelegentlich ein *explosionsartiger Ausbruch* der Schweinepest beobachtet werden. Bei Schweinepestausbrüchen im Anschlusse an die Rotlaufschutzimpfungen pflegen alle mit dem gleichen Impfstoffe geimpften Tiere fast gleichzeitig zwischen dem 8. und 12. Tage nach der Impfung zu erkranken. Auch bei spontanem Auftreten von Schweinerotlauf in latent

infizierten Beständen kann es zu einem explosionsartigen Aufflackern der Schweinepest kommen.

In letzter Zeit hat MICHALKA auf den Einfluß des Vitaminmangels auf den Krankheitsverlauf bei Schweinepest hingewiesen. In den mitgeteilten Fällen, die alle in der Zeit des biologischen Frühjahres (MORO), d. i. von Mitte Dezember bis Mitte April auftraten, nahm unter dem Einflusse des Vitaminmangels und der dadurch bedingten Stoffwechselstörungen die Schweinepest einen perakuten Verlauf, der schon nach wenigen Tagen zum Tode der erkrankten Schweine und zu einer raschen Ausbreitung im Bestande führte.

2. Trifft ein Virus mit hoher Virulenz auf einen Bestand mit erhöhter Resistenz, die durch eine natürliche Durchseuchung erworben wurde, so sehen wir in einem solchen Falle einzelne schleichend verlaufende Schweinepesterkrankungen auftreten, bedingt durch einen Durchbruch der Immunität. Erfolgt die Infektion in einem kurze Zeit vorher mit Schweinepestimmunserum geimpften Bestande, so hängt das weitere Schicksal des Bestandes von der Dauer und Intensität der Infektion ab. Bei einer einmaligen nicht zu massigen Infektion wird ein Teil der Tiere unter dem Serumschutze eine aktive Immunität erlangen; bei massiven Infektionen muß jedoch mit einem Durchbruch der passiven Immunität gerechnet werden. In der Regel ist in solchen Fällen jedoch unter dem Einflusse des Serumschutzes eine Verlängerung der Inkubation um einige Tage zu beobachten (erste Krankheitserscheinungen nach 8—14 Tagen).

3. Infektionen mit Virus abgeschwächter Virulenz in einem empfänglichen Schweinebestande bedingen in der Regel zunächst einen chronischen Seuchenverlauf, der nun entweder infolge Virulenzsteigerung des Virus durch die Schweinepassage in ein akutes Stadium übergeht oder allmählich verebbt. In Zuchtbeständen gehen dem akuten Ausbruche häufig ein erhöhtes Ferkelsterben und Abortusfälle voran. Derartige Fälle finden wir in der Praxis relativ häufig vor. Hierher zählen alle Seuchenausbrüche, die durch den Zukauf von Ferkeln aus chronisch verseuchten Zuchtbeständen, also durch Virusträger bzw. Dauerausscheider erfolgen, sowie jene Fütterungsinfektionen, die durch Verabreichung von Küchenabfällen, die virulentes Material enthalten, erfolgen, soferne letzteres durch Übergießen mit heißem Wasser oder durch beginnende Fäulnis in seiner Virulenz geschädigt wurde.

So berichtet NUSSHAG über den Verlauf der Schweinepest in einem 200 Tiere umfassenden Mastbestande, in den sie durch neu hinzugekommene Ferkel eingeschleppt worden war. Die Seuche hat in diesem Bestande, ohne daß sie erkannt und bekämpft wurde, 5 Monate geherrscht und in dieser Zeit etwa ein Drittel aller Tiere dahingerafft. Von einer Zunahme an Bösartigkeit war daher keine Rede, die Seuche verlief vielmehr dauernd verhältnismäßig gutartig und ohne Neigung sich rasch auszubreiten.

Einen interessanten Seuchenverlauf, der durch ein aus Küchentrank stammendes mitigiertes Virus verursacht worden sein dürfte, beschreibt MICHALKA. In einem seit Jahren seuchenfreien Zuchtbestande abortierte im Dezember 1928 ein Zuchtschwein; seit dieser Zeit setzte ein erhöhtes Ferkelsterben ein. Mitte März 1929 abortierte ein zweites Zuchtschwein. Die Feten beider Tiere wurden mit negativem Erfolg auf Bang-Abortus untersucht. Es verendeten im Jahre 1929 bis zum akuten Seuchenausbruche 40% der Saugferkel. Bei jedem Wurfe wurde ein Teil der Ferkel tot geboren, ein anderer Teil ging innerhalb 3 Wochen

zugrunde. Am 13. April wurde der ganze Bestand gegen Schweinerotlauf simultangeimpft. 6 Tage später traten die ersten akuten Schweinepesterkrankungen auf. Unter den ersterkrankten Schweinen befand sich auch die Zuchtsau, die im März abortiert hatte und bei deren Schlachtung am 5. Krankheitstage mehrere schillinggroße Boutons sich an der Dickdarmschleimhaut vorfanden. Die vorgenommene Serumimpfung war insoferne von Erfolg begleitet, als neue Erkrankungsfälle nicht mehr auftraten; doch wurde der Bestand nach Aufmästung gekeult, da er sich in der Folge als chronisch verseucht erwies.

RUPPERT berichtet über die Virulenzsteigerung eines Virus, das durch die Rotlaufschutzimpfung aus einem chronisch verseuchten Bestande in einen voll empfänglichen Bestand verschleppt wurde. Während in dem Ursprungsbestande die Schweinepest nur 8% Verluste verursachte, erkrankten in dem zweiten Bestande 80% der Schweine an akuter Pest.

4. Beim Abflauen akuter Seuchengänge sehen wir regelmäßig eine Virulenzabnahme des Virus eintreten. Da gleichzeitig eine große Zahl durchseuchter, also immuner Zuchttiere vorhanden ist, so beschränken sich die Neuerkrankungen auf den nicht immunen Nachwuchs dieser Zuchttiere. Über den Verlauf dieser chronischen Ferkelpest geben PRÖSCHOLDT, NUSSHAG und MICHALKA ein anschauliches Bild. Die immunen Muttertiere erscheinen andauernd gesund, hingegen erfordert die Seuche unter der Nachzucht große Opfer. Ein Teil der Ferkel wird tot geboren, die lebendgeborenen entwickeln sich bis zur 3. Lebenswoche meist gut, in der 3. und 4. Lebenswoche sowie nach dem Abspennen setzt jedoch ein erhöhtes Ferkelsterben ein. Die Mortalität schwankt zwischen 20 und 80%. Von den überlebenden Tieren bleiben viele in ihrer Entwicklung zurück und werden Kümmerer. Die einzelnen Wurfgeschwister sind in der Regel ungleich entwickelt. Da in solchen Fällen weder die klinische Untersuchung noch der pathologisch-anatomische Befund einen sicheren Schluß auf das Vorliegen von Schweinepest zuläßt, so ist der sichere Nachweis einer Schweinepestinfektion nur durch den Tierversuch zu erbringen, der gegebenenfalls auch wiederholt werden muß, da der Virusnachweis bei chronischer Ferkelpest infolge der abgeschwächten Virulenz des Virus nicht in allen Fällen einwandfrei gelingt. Anamnestisch bedeutungsvoll ist der Umstand, daß im Bestande innerhalb der letzten 2 Jahre Schweinepest in akuter Form herrschte und das Ferkelsterben sich dem Seuchengange anschloß. Treten bei den Schweinen solcher chronisch verseuchter Zuchtbestände Gesundheitsschädigungen wie stärkere Erkältungen oder Futterschädlichkeiten auf oder werden solche Schweine der Rotlaufschutzimpfung oder einem Orts- und Klimawechsel ausgesetzt, so kann die Pest in akuter Form aufflackern. Den chronisch verseuchten Zuchtbeständen kommt eine große Bedeutung für die Verbreitung der Schweinepest zu.

Schwierigkeiten in der Diagnostik bieten in epidemiologischer Hinsicht jene Fälle von Schweinepestverdacht, die gelegentlich vereinzelt auftreten und keine Kontagiosität erkennen lassen. Es handelt sich dann entweder um einen der unter Punkt 2 beschriebenen Fälle oder aber um Fälle von Morbus maculosus oder von C-Avitaminose. Die Differentialdiagnose ist dann nicht immer leicht und meist nur mit Hilfe des Tierversuches zu stellen.

6. Klinische Diagnostik.

Auf die klinische Diagnostik der Schweinepest wird in vielen Lehr- und Handbüchern nur ein geringer Wert gelegt, da der klinische Befund zu wenig charakteristische Momente, insbesondere für eine Differentialdiagnose gegenüber dem Schweinerotlauf bieten soll. Sicher ist, daß die Schwierigkeiten der klinischen Diagnostik mit der Zahl der erkrankten Schweine und damit mit der Größe des Bestandes abnehmen und daß gerade die Differentialdiagnose bei Einzelerkrankungen in Beständen mit nur wenigen Schweinen oft am schwierigsten ist. Die klinische Diagnostik ist daher bisher vielfach zugunsten der pathologisch-anatomischen Diagnostik vernachlässigt worden. Und doch bietet auch der klinische Befund wertvolle Anhaltspunkte, auf die hier besonders hingewiesen werden soll.

1. Bei akutem Verlauf beginnt die Erkrankung mit einer Störung des Allgemeinbefindens, die sich in einer Verminderung der Freßlust, in Teilnahmslosigkeit, allgemeiner Mattigkeit, Verkriechen in die Streu u. dgl. äußert. Im Gegensatz zum Schweinerotlauf ist jedoch das Allgemeinbefinden bei der Schweinepest wenigstens in den ersten 8 Tagen der Erkrankung auch bei Vorhandensein von hohem Fieber nicht so schwer gestört wie beim Schweinerotlauf. Die Tiere fressen noch, wenn auch in vermindertem Ausmaße, und zeigen sich beim Auftreiben verhältnismäßig munter.

Eine besondere diagnostische Bedeutung kommt der Messung der Innenwärme zu. Einen einheitlichen Fiebertypus finden wir bei der Schweinepest nicht vor. Wir treffen sowohl eine Febris continua und eine Febris intermittens an. Manche Fälle verlaufen gänzlich fieberlos. Auch der Zeitpunkt des Fieberanstieges ist sehr verschieden. In den meisten Fällen setzt das Fieber ein, ehe noch andere klinische Symptome festzustellen sind, gelegentlich aber erst viel später. Knapp vor dem Tode werden subnormale Temperaturen (bis 35,5° C) beobachtet. Die Höhe des Fiebers ist kein sicheres Unterscheidungsmerkmal gegen Schweinerotlauf, da auch bei Schweinepest Temperaturen über 41,5° C nicht so selten angetroffen werden. Trotzdem kommt der Temperaturmessung in verdächtigen Beständen eine wertvolle diagnostische Bedeutung zu, da der Fieberanstieg einerseits ein Frühsymptom darstellt und andererseits die Temperaturmessungen uns einen Fingerzeig über den Grad der Verseuchung des Bestandes geben. Bei der Thermometrierung ganzer Bestände ist jedoch darauf Bedacht zu nehmen, daß hierbei keine Beunruhigung der Tiere erfolgt. Schweine reagieren bei einer länger dauernden Beunruhigung mit einem fieberhaften Anstiege der inneren Körperwärme bis auf 41° C und darüber, wodurch leicht Irrtümer in der Beurteilung des Gesundheitszustandes eines Bestandes entstehen können. Findet man bei der Untersuchung eines verdächtigen Bestandes einerseits fiebernde Tiere ohne Störung des Allgemeinbefindens mit gut erhaltener Freßlust und andererseits kranke, aber fieberfreie Schweine vor, so läßt sich schon durch die klinische Untersuchung allein die Diagnose Schweinepest stellen.

Eine schleimig-eitrige Conjunctivitis mit Schwellung und Verkrustung der Augenlider ist ein fast regelmäßiger Befund (etwa in 75% der Fälle). Nach den Beobachtungen ZOFIEVSKYs bietet uns die Beurteilung des Conjunctivalsekretes in prognostischer Hinsicht insoferne wertvolle Anhaltspunkte, als bei rein

schleimiger Sekretion die Aussichten einer Heilimpfung mit Schweinepestimmunserum günstig zu beurteilen sind, bei schleimig-eitriger Sekretion jedoch eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nicht mehr zu erwarten ist.

Blutungen in der Haut treten meist erst in der 2.—3. Krankheitswoche auf. Bei notgetöteten und gebrühten Schweinen jedoch sind sie auch schon am Ende der 1. Krankheitswoche zu sehen. In manchen Fällen findet sich ein scharlachartiges Exanthem mit stecknadelkopf- bis linsengroßen Blutungen auf der Haut, vornehmlich der Ohren, des Bauches, der Innenfläche der Schenkel, in anderen Fällen rundliche oder viereckige Quaddeln, die zu Krusten- und Schorfbildung neigen. Gegen das Ende der Erkrankung zu treten infolge zunehmender Herzschwäche Stauungserscheinungen auf, die als diffuse, blaurote Verfärbung der Haut, namentlich an den Ohren, am Rücken, am Bauch und an der Innenfläche der Hinterschenkel sichtbar werden. Gelegentlich kann auch ein Exanthem beobachtet werden, das mit Backsteinblattern größte Ähnlichkeit hat. Bei subakutem Verlaufe entwickeln sich nicht selten aus den Hautblutungen multiple Hautnekrosen.

Von seiten des Magen-Darmtraktes werden am Beginne der Erkrankung Verstopfung, im weiteren Verlaufe Durchfall beobachtet. Gelegentlich setzt die Erkrankung jedoch gleich mit Durchfall ein, ehe noch andere Symptome (Fieber) festzustellen sind. Bei Entzündungen der Magenschleimhaut tritt Erbrechen auf. Wechselnde Freßlust ist eine charakteristische Erscheinung.

Bei entzündlichen Veränderungen des Respirationstraktes, die meist in der 2. Krankheitswoche einsetzen, treten Nasenausfluß, Husten und Atembeschwerden auf. Im Gegensatze hierzu ist beim Schweinerotlauf gleich am Beginne der Erkrankung eine Atembeschwerde, bedingt durch die parenchymatöse Degeneration des Herzmuskels, festzustellen. Gelegentlich beherrschen jedoch die Lungenerkrankungen das klinische Bild in einem Bestande, so daß man zunächst geneigt ist, an eine akute Schweineseuche zu denken. So beschreiben BANIKOFF und NAUMOFF einen Seuchengang, bei dem auf Grund des langsamen Umsichgreifens der Seuche, namentlich unter den jungen Tieren, wegen des Fehlens einer konstant hohen Temperatur, wegen der Lokalisation der Erkrankung im Atmungsapparat, des öfteren Ausbleibens von Blutergüssen, Durchfall und anderer für Schweinepest sprechender Symptome und wegen des bakteriologischen Nachweises des Bac. bipolaris suisepticus zunächst der Verdacht auf hämorrhagische Septikämie (Schweineseuche) ausgesprochen wurde, bis durch Tierversuche die Schweinepestnatur der Seuche erhärtet werden konnte.

Nervöse Symptome finden sich in einem großen Prozentsatze der Fälle: Gehirnreizerscheinungen, krampfartige Zustände, Parese und Paralyse der Nachhand. Auch lyssaähnliche Symptome wurden bisweilen beobachtet (FEKETE). Im Gegensatz zum Schweinerotlauf wird eine Parese der Nachhand bei der Schweinepest nicht gleich am Beginne der Erkrankung, sondern erst im späteren Verlaufe beobachtet.

Als ein weiteres typisches Symptom der Schweinepest ist die Heiserkeit der Stimme anzuführen. Gelegentlich wird auch Blutharnen oder Nasenbluten beobachtet, welche Symptome ebenso wie das Auftreten von Hautblutungen von besonderer diagnostischer Bedeutung sind. Am Beginne eines Seuchenganges werden nicht selten Abortusfälle bei hochträchtigen Tieren beobachtet.

2. Bei subakutem Verlaufe magern die Tiere unter häufigem Wechsel an Durchfall und Verstopfung fortwährend ab und bilden sich zu typischen Kümmerern aus. Pockenähnliche oder krustöse Ekzeme, Hautnekrosen, diphtheroide Geschwüre an der Mundschleimhaut sind häufige Befunde, die Körpertemperatur ist selten fieberhaft erhöht.

3. In chronisch infizierten Zuchtbeständen weisen die Ferkel eine große Anfälligkeit für verschiedene Erkrankungen und eine hohe Sterblichkeitsziffer auf. Ein Teil der Ferkel wird bereits tot geboren, von den lebenden verendet ein hoher Prozentsatz. Die Höhepunkte der Ferkelverluste sind in der 3. bis 5. Lebenswoche und nach dem Absetzen. Die einzelnen Wurfgeschwister sind ungleich entwickelt, unter den überlebenden Ferkeln finden sich reichlich Kümmerer. Die schleichend verlaufende Virusinfektion setzt die allgemeine Widerstandskraft der jungen Tiere so herab, daß jetzt die verschiedensten Saprophyten Fuß fassen und pathogen werden. Diese Sekundär- oder Spätinfektionen beherrschen jetzt das Krankheitsbild. Die Verluste an Ferkeln schwanken meist zwischen 25 und 50%.

7. Pathologisch-anatomische Diagnostik.

Das Schwergewicht der Schweinepestdiagnostik wird heute auf den pathologisch-anatomischen Befund gelegt, der allerdings nicht nur bei verschiedenen Seuchengängen, sondern auch bei Tieren desselben Bestandes so abwechslungsreich sein kann, daß sich auch hier, falls nur ein einziges Tier zur Beurteilung zur Verfügung steht, Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose ergeben können. Durch Kombination der bei mehreren Tieren eines Bestandes erhobenen Befunde ist es bei akutem und subakutem Verlaufe in der Regel leicht, die Diagnose zu sichern.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Schweinepest sind kurz folgende:

a) Bei *perakutem Verlaufe* oder bei frühzeitiger Schlachtung der Schweine ist der pathologisch-anatomische Befund meist negativ.

b) Die *akute Schweinepest* bietet das Bild einer ausgeprägten hämorrhagischen Diathese mit über den ganzen Körper zerstreuten Blutungen ohne wesentliche Organveränderungen. Es finden sich Blutungen in der Haut, Unterhaut, im Verdauungsapparat (Magen, Darm), im Atmungsapparat (Kehlkopf, Luftröhre und Lunge in Form von Petechien oder größeren Infarzierungen), im Harnapparate (Niere, Nierenbecken, Harnleiter und Harnblase), an den serösen Häuten und in der Muskulatur. Die Lymphknoten weisen infolge Blutresorption eine blutige Beschaffenheit mit oder ohne entzündliche Schwellung auf. Die Blutungen erstrecken sich auf den Randsinus, so daß die Lymphknoten äußerlich wie in Blut getaucht erscheinen, und reichen entlang den Septen ins Innere, so daß die Schnittfläche ein marmoriertes Aussehen erhält. Diagnostisch wichtig sind die inneren Darmbeinlymphknoten, die in allen Fällen verändert sind und die perirectalen Lymphknoten, die sehr frühzeitig erkranken. Im späteren Verlaufe sehen wir an Stelle der Blutungen braune oder graue Pigmentierungen auftreten. Gelegentlich weisen die Lymphknoten eine völlige blutige Durchtränkung auf.

Die Milz weist in einem größeren Prozentsatze hämorrhagische oder anämische Infarkte auf. Wenig charakteristisch sind die Veränderungen der Leber

(parenchymatöse Degeneration und Stauungserscheinungen), sowie des Herzens (Blutungen unter dem Endo- und Epikard, parenchymatöse Degeneration, Dilatation eines oder beider Ventrikel).

In diagnostischer Hinsicht sind die einzelnen Veränderungen folgendermaßen zu bewerten. Die Veränderungen der hämorrhagischen Diathese für sich allein rechtfertigen auch bei negativem bakteriologischem Befunde nur den Verdacht auf Schweinepest, da der Schweineorganismus vermutlich infolge der vielfach C-vitaminarmen Ernährung eine besondere Blutungsbereitschaft aufweist. Milzinfarkte haben für Schweinepest eine pathognostische Bedeutung, soferne bakterielle Infektionen, die zur Ausbildung von Milzinfarkten führen, vor allem durch Rotlaufbakterien oder Streptokokken verursachte Endokarditiden, ausgeschlossen werden können. Hämorrhagische Diathese in Verbindung mit Milzinfarkten oder hämorrhagischen Infarzierungen in der Lunge spricht eindeutig für Schweinepest. Die Nierenveränderungen sind dann als typisch anzusehen, wenn die Nierenrinde eine glasig-durchscheinende Beschaffenheit angenommen hat, so daß die Blutungen aus verschiedenen Schichten durchschimmern. Von den Lymphknoten kommt den Fleischlymphknoten eine größere Bedeutung als den Organlymphknoten zu.

c) Bei *subakutem Verlauf der Schweinepest* treten die Blutungen immer mehr zurück und mehr lokalisierte Veränderungen in Lunge und Darm in den Vordergrund. In der Lunge kommt es zur Ausbildung einer kruppösen Entzündung mit multiplen Nekrosen und einer blutigen Beschaffenheit des verbreiterten Interstitiums und der erweiterten Lymphgefäße. Eine serofibrinöse Pleuritis und Perikarditis findet sich häufig vor. Bei Mitbeteiligung von Suipestiferbakterien kann sich eine katarrhalische Pneumonie mit Neigung zur Verkäsung entwickeln. Im Magen-Darmtrakte finden sich entweder Blutungen in wechselnder Zahl und Ausdehnung oder Entzündungen verschiedenen Grades. Hämorrhagische Entzündungen finden wir selten, hingegen häufiger entweder einfache akute Gastro-Enteritiden, wobei namentlich Caecum und Colon glasig geschwollen erscheinen, oder pseudomembranöse Prozesse, die sich unter Mitwirkung von Sekundärerregern, wie Nekrosebacillen und Paratyphusbakterien, ausbilden. So treffen wir einerseits einfache fibrinöse Entzündungsprozesse mit diphtheroiden Schorfen und Blutungsherden vergesellschaftet an oder aus Blutungen hervorgehende diphtheroide Prozesse (Boutons, diffuse diphtheroide Prozesse, bandförmige Form Glässers). Die von Zeller und Beller beschriebenen Geschwüre im Präputialbeutel sowie die von Nusshag mit der Schweinepest in Zusammenhang gebrachte akute toxische Leberdystrophie stehen mit der Schweinepest in keiner Beziehung.

In diagnostischer Hinsicht sind die einzelnen Veränderungen folgendermaßen zu bewerten. Boutons an der Dickdarmschleimhaut sprechen einwandfrei für Schweinepest, hingegen treffen wir alle anderen Veränderungen im Magen-Darmtrakte gleicherweise auch beim Paratyphus der Ferkel an. Diffuse diphtheroide Dickdarmentzündungen sind jedoch bei negativem bakteriologischen Befund der Schweinepest zuzuschreiben. Eine kruppöse Pneumonie mit ausgesprochen hämorrhagischem Charakter (mit blutiger Beschaffenheit des verbreiterten Interstitiums und der erweiterten Lymphgefäße) oder aber eine kruppöse Pneumonie ohne hämorrhagischen Charakter jedoch in Verbindung mit einer hämorrhagischen Diathese gestatten die Diagnose Schweine-

pest. Dabei ist es in diagnostischer Hinsicht bedeutungslos, ob bei der bakteriologischen Untersuchung der erkrankten Lungen Schweineseuchebakterien (Bac. bipolaris suisepticus) sich nachweisen lassen oder nicht, da kruppöse Pneumonien durch das Schweinepestvirus allein erzeugt werden können und bipolare Bakterien nur als Sekundärerreger zu werten sind.

d) Die chronische Ferkelpest bietet kein charakteristisches pathologisch-anatomisches Bild. Ein Verdacht auf chronische Ferkelpest ergibt sich außer den bereits früher angeführten Gründen dann, wenn bei der Sektion mehrerer Ferkel eines Bestandes sich eine einheitliche Erkrankungs- bzw. Todesursache nicht nachweisen läßt. Man trifft die verschiedensten Krankheitsbilder anscheinend ohne einheitliche Ätiologie an. Lungen- und Darmerkrankungen herrschen vor. Organveränderungen, die einen Verdacht auf das Vorliegen einer chronischen Ferkelpest wachrufen könnten, wie beispielsweise Blutungen oder diphtheroide Dickdarmentzündungen, finden sich nur gelegentlich vor. NUSSHAG und MICHALKA heben hervor, daß Serosenentzündungen relativ häufig angetroffen werden. Eine Sicherstellung der Diagnose kann nur durch wiederholte Übertragungsversuche erfolgen.

Über die Häufigkeit der einzelnen Veränderungen geben die Untersuchungen GEIGERS bei 100 pestkranken Schweinen, die zwischen dem 5. und 16. Tage nach der Infektion getötet wurden, Aufschluß. Bei sämtlichen Tieren ohne Ausnahme fanden sich die beschriebenen Veränderungen an den Lymphknoten. Blutungen in den Nieren fanden sich in 75% der Fälle. An dritter Stelle stehen die Blutungen in der Schleimhaut des Kehlkopfes. In zwei Drittel aller Fälle wurde eine katarrhalische Entzündung des Magen-Darmtraktes beobachtet. In etwa 30% aller Fälle fanden sich hämorrhagische Infarkte in der Milz vor. Boutons und diffuse diphtheroide Entzündungen an der Dickdarm- und Blinddarmschleimhaut konnten nur in 12% nachgewiesen werden.

Zeitliche Diagnostik der Schweinepest. Die pathologisch-anatomische Diagnostik wird durch die Kenntnis des zeitlichen Einsetzens der einzelnen Organveränderungen wesentlich erleichtert. Die Grundlage hierfür bilden die von WALDMANN und DAVID bei künstlich infizierten Schweinen erhobenen Befunde. Die Ermittlung des Zeitpunktes der Erkrankung ist für die Beurteilung der pathologisch-anatomischen Veränderungen von größter Wichtigkeit.

Während der *Inkubation* oder an den beiden ersten Fiebertagen geschlachtete Schweine weisen in der Regel einen negativen Sektionsbefund auf. Mit Recht hebt SCHMIDINGER hervor, daß der negative Sektionsbefund im Verein mit dem ansteckenden Charakter der Erkrankung die Diagnose Pest ergibt. In den meisten Fällen läßt sich schon am 2.—3. Tage nach der Infektion eine Conjunctivitis beobachten, bei der zunächst ein serös-schleimiges, später eitriges oder durch Blutbeimischung rötlich-braunes Sekret abgesondert wird, das an den Wimpern zu bräunlichen Krusten eintrocknet.

Gegen Ende der ersten Krankheitswoche lassen sich folgende Veränderungen nachweisen. Hämorrhagische oder anämische Milzinfarkte (ab 4. Tag); vereinzelte punktförmige Nierenblutungen (ab 5. Tag); hämorrhagische Schwellung der Lymphknoten (ab 5.—6. Tag) namentlich der Hals-, Darmbein-, Lenden- und vor allem der perirektalen Lymphknoten; Blutungen und allenfalls fibrinöse Beläge an der Magen- und Dünndarmschleimhaut insbesondere im Duodenum

und Ileum (ab 6. Tag); Blutungen an der Dickdarmschleimhaut namentlich im Rectum (ab 4. Tag); zentrale Nekrose der Dickdarmfollikel (ab 5. Tag); Schwellung der PEYERschen Plaques (ab 7. Tag); Pneumonie (ab 5.—6. Tag); nach dem Brühen der geschlachteten Schweine können schon Hautblutungen zutage treten.

In der Mitte der 2. Krankheitswoche ist das Bild der hämorrhagischen Diathese bereits voll ausgeprägt. Die Blutungen nehmen im allgemeinen zwischen dem 5. und 15. Tage an Zahl und Größe zu. Hautblutungen treten ab 10. Tag auf, hämorrhagische Gastro-Enteritis ab 8. Tag und Hautnekrosen ab 10. Tag.

In der 3. Krankheitswoche ist eine Abnahme der Blutungen festzustellen. Hingegen treten diphtheroide Entzündungsprozesse im Verdauungstrakt in den Vordergrund. Boutons im Dickdarme sind bei künstlicher Infektion frühestens nach 10 Tagen, bei natürlicher Infektion meist am Beginne der 3. Krankheitswoche nachzuweisen.

Die Zeitangaben beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf künstlich (subcutan) infizierte Tiere. Bei natürlicher Infektion dürfte sich eine Verlängerung um wenige Tage ergeben. Die angeführten Zeitangaben sind jedoch auch als Mindestzahlen für die forensische Beurteilung eines Krankheitsfalles von großer Wichtigkeit.

Anhaltspunkte für die pathologisch-anatomische Differentialdiagnose der seuchenhaften Erkrankungen der Schweine auf Grund des Milz- und Lymphknotenbefundes sowie des Vorhandenseins oder Fehlens der hämorrhagischen Diathese [+ = hämorrhagische Diathese regelmäßig vorkommend, (+) = hämorrhagische Diathese nicht regelmäßig oder nur in geringem Umfange vorkommend] bietet nachstehende Tabelle (s. S. 142).

8. Pathologisch-histologische Diagnostik.

Die Schwierigkeiten, die sich bei der klinischen und pathologisch-anatomischen Diagnostik in Einzelfällen immer wieder ergeben, haben SEIFRIED im Rockefeller-Institut in Princeton, DIDE in Frankreich und EBERBECK sowie RÖHRER in Deutschland fast gleichzeitig veranlaßt, durch eingehende pathologisch-histologische Untersuchungen Anhaltspunkte für eine sichere und rasche Diagnostik zu finden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die weitgehendst miteinander übereinstimmen, lassen sich kurz folgendermaßen zusammenfassen.

Das Wesen der bei *akuter Schweinepest* mit Vorliebe in Lymphknoten, Harnapparat, Verdauungsschlauch und äußerer Haut anzutreffenden Blutungen ist dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Blutgefäßschädigungen bedingt werden, welche in der Hauptsache in Degeneration der Gefäßwandendothelien und Nekrotisierung bzw. Hyalinisierung von Capillaren bestehen und fast regelmäßig vorkommen. In Lymphknoten bestehen an Capillaren und Präcapillaren ausgeprägte Schwellung und Vermehrung der Endothelzellen oder Hyalinisierungen, Verfettungen, Thrombosen und Nekrosen. Daneben sieht man Vermehrung der Reticulumzellen, stellenweise lymphatische Hyperplasie und mehr oder weniger starken Blutgehalt, die zum größten Teile von intraparenchymatösen Blutaustritten und zum kleinereren Teil von Blutresorption aus dem Wurzelgebiet herstammen. In der *Milz* sind die Gefäßveränderungen besonders ausgeprägt. Hyaline Nekrosen von Follikelarterien haben hier zu mehr oder weniger umfangreichen Parenchymschädigungen durch Koagulationsnekrose (ischämische

Tabelle 1. Differentialdiagnostik der seuchenhaften Erkrankungen der Schweine auf Grund des Milzbefundes.

Milz	Lymphknoten	Hämorrhagische Diathese	Sonstiger Befund	Bakteriologischer Befund	Einzelerkrankung oder Seuche	Diagnose
I. Keine Schwellung	Mit oder ohne Schwellung	—	Negativ	Negativ	Akuter Seuchenverlauf	Hochgradiger Schweinepestverdacht
	Hämorrhagische Schwellung	+	Negativ oder mit Gastro-Enteritis oder kruppös-hämorrhagischer Pneumonie	Negativ oder B. suisepticus	desgl.	Schweinepest
	Desgl.	+	Wie oben	Bac. suipestifer	desgl.	
	Schwellung und Hyperämie	(+)	Lungenödem, akute Gastro-Enteritis	B. rhusiopathiae	Akuter Verlauf	Perakuter Schweinerotlauf
II. Stauungsmilz a) Akut	—	—	Stauungsleber, Lungenödem, Myokarddegeneration	Negativ	Einzelerkrankung	Herzinsuffizienz, langsamer Herztod
b) Chronisch	—	—	Thrombotische Endokarditis	B. rhusiopathiae, Streptokokken oder B. pyogenes	Einzelerkrankung, selten gehäuft	Chronischer Rotlauf, Streptokokken- oder Pyogenesinfektion
III. Örtliche Milzschwellung						
a) Hämorrhagische oder	Hämorrhagische Schwellung	+		Negativ	Seuche	Schweinepest
anämische Infarkte	—	—	Thrombotische Endokarditis, Niereninfarkte	B. rhusiopathiae, Streptokokken, B. pyogenes	Meist Einzelerkrankungen	Rotlauf, Streptokokkeninfektion, Pyobazillose
b) Karbunkel	Hämorrhagische nekrotisierende Lymphadenitis	(+)	Lokaler Milzbrand (Rachen- oder Darmmilzbrand)	B. anthracis	Seuche	Lokaler Milzbrand
c) Multiple abgekapselte Abscesse		—	Gleiche Abscesse in verschiedenen Organen	B. pyogenes suis	Einzelerkrankungen oder Stallseuche	Pyobazillose
Miliare oder grobknotige, verkäste und verkalkte Herde		—	Die gleichen Veränderungen in anderen Organen	B. tuberculosis	Chronischer, seuchenhafter Verlauf	Tuberkulose (Typus bovinus)

Sarkomähnliche Knötchen ohne Neigung zur Verkäsung		—	Die gleichen Veränderungen in anderen Organen	B. tuberculosis	Chronischer, seuchenhafter Verlauf	Tuberkulose (Typus gallinaceus)
IV. Hyperämischer Milztumor						
a)	Hämorrhagische nekrotisierende Lymphadenitis	+	Blut nicht geronnen, lackfarben	B. anthracis	Seuche	Septikämischer Milzbrand
b)	Schwellung und Hyperämie	(+)	Hyperämie der Haut, Lungenödem, akute Gastro-Enteritis, Nephritis oder Nephrose	B. rhusiopathiae	Seuche	Septikämischer Rotlauf
c)	Markige oder hämorrhagische Schwellung	+		B. suipestifer	Bei verendeten Tieren Bei notgeschlachteten Tieren	Schweinepest Schweinepest oder akuter Paratyphus
d)	—	(+)	Kruppöse Pneumonie oder entzündliche Ödeme in der Unterhaut, Glottisödem	B. suisepticus	Einzelerkrankungen oder Stallseuche (selten)	Schweineseuche
V. Hyperplastischer Milztumor						
a)	Markige oder hämorrhagische Schwellung	(+)	Gastro-Enteritis verschiedenen Grades	B. suipestifer	Seuche bei { älteren Tieren / jüngeren Tieren }	Schweinepest Schweinepest oder akuter Paratyphus
b)	Schwellung und Hyperämie oder eitrige Lymphadenitis	(+)	Kugelherz, Serosenentzündung, Gelenkentzündung, eitrige Omphalophlebitis	Streptokokken, Diplokokken	Einzelerkrankung oder Stallseuche	Streptokokkeninfektion
VI. Leukämische Milzschwellung	Schwellung	—	Schwellung des lymphatischen Apparates	Negativ	Einzelerkrankung	Leukämie

Infarkte) geführt. Auch im *Harnapparat* sind deutliche Gefäßveränderungen zu finden. In der Niere sieht man spastische Verengungen der Arteriolen mit mehr oder weniger ausgeprägter hyaliner Quellung der Intima bzw. der subintimalen Schichten neben Blutaustritten, die aus interlobulären Capillaren erfolgt sind. In Nierenbecken, Harnleiter und Harnblase sind Blutaustritte aus dem dicht unter dem Epithel liegenden Capillarnetz vorhanden. In der *Leber* erkennt man Schwellung der Gefäßwand- und Capillarwandzellen, insbesondere der KUPFFERschen Sternzellen und im interstitiellen Bindegewebe in späteren Stadien perivasculäre Lymphoidzellansammlungen. Die übrigen Organe zeigen im Prinzip die gleichen Gefäßbefunde.

In 70—90% der Fälle besteht zudem eine von den Gefäßwandschädigungen ausgehende nichteitrige Encephalomyelitis und Meningitis wechselnden Grades und diffuser Ausbreitung im Zentralorgan, die die graue und weiße Substanz etwa in gleicher Stärke befällt, wobei die Umgebung der Ventrikel und das Lendenmark die umfangreichsten Prozesse aufzuweisen pflegen.

Bei subakuter Schweinepest treten diese Organblutungen mehr zurück zugunsten hämorrhagisch-nekrotisierender Prozesse in Lunge und Dickdarm, deren histologische Grundlagen die gleichen wie bei akuter Pest sind, jedoch mit dem Unterschiede, daß sie weniger ausgeprägt und nicht so regelmäßig sind.

In chronischen Pestfällen (chronische Ferkelpest) sind grundsätzlich die gleichen Veränderungen wie in akuten Fällen, jedoch nur in geringerem Umfange nachzuweisen. In den Lymphknoten findet man vielfach Veränderungen im Sinne einer perivasculären Fibrose. In Leber, Milz, Nebenniere und Haut sind perivasculäre lymphoidzellige Infiltrationen die Regel. Solche Fälle bieten große diagnostische Schwierigkeiten, da den gesamten Gewebsveränderungen nur dann diagnostische Bedeutung zukommt, wenn sie regelmäßig nachgewiesen werden können.

Die in die pathologisch-histologischen Untersuchungen gesetzten Hoffnungen haben sich jedoch nicht erfüllt. Denn nach den Ergebnissen der neuesten, von SEIFRIED durchgeführten Vergleichsuntersuchungen (Schweinerotlauf, Bipolarisinfektionen, Paratyphosen, Streptokokkeninfektionen, Ferkelgrippe u. a.) muß den bei Schweinepest nachgewiesenen Gefäßwand- und Lymphknotenveränderungen sowie der Encephalomyelitis Spezifität und einwandfreie diagnostische Zuverlässigkeit abgesprochen werden; nur die Milzinfarkte, Boutons und Nierenveränderungen bei Schweinepest sind bis jetzt in ihrer Spezifität nicht angetastet worden. Der Nachweis der Gefäßwandschädigungen wie der übrigen Veränderungen hat demnach lediglich unterstützenden Wert.

Von einem anderen Gesichtspunkte ausgehend suchte LÜTTSCHWAGER die histologische Untersuchung in den Dienst der Schweinepestdiagnostik zu stellen. Er wies nach, daß bei Schweinepest in den Nieren histologisch mit großer Regelmäßigkeit auch dann Blutungen nachzuweisen seien, wenn makroskopisch derartige Veränderungen nicht sichtbar waren. HAIDINGER bestätigt zwar diesen Befund, konnte jedoch durch Vergleichsuntersuchungen ermitteln, daß auch bei anderen Infektionskrankheiten, beispielsweise bei Schweinerotlauf, Blutungen ins Nierenparenchym durchaus kein seltener Befund sind. Er legt auf das gleichzeitige Vorkommen von perivasculären Rundzelleninfiltrationen bei Schweinepest besonders Gewicht.

WALKIEWICZ untersuchte histologisch die Därme von an akuter und subakuter Schweinepest gefallenen oder in verschiedenen Stadien dieser Krankheit getöteten Schweinen und stellte ausnahmslos in allen Fällen eine hochgradige Eosinophilie in der Submucosa der erkrankten Stellen des Dickdarmes, dagegen nur selten in den Blutgefäßen fest. Örtliche Eosinophilie ließ sich schon in sehr frühen Stadien — 4 Tage nach subcutanen Infektionen und 24 Stunden nach Fiebereintritt — feststellen, während bei der Sektion erst herdförmige Hyperämien der Dickdarmschleimhaut nachzuweisen waren. Je weiter die Veränderungen im Darm vorgeschritten waren, um so zahlreicher fanden sich die eosinophilen Zellen vor. Bei ausgebreiteter diphtheroider Dickdarmentzündung fand er in unmittelbarer Nachbarschaft der Infiltrationsherde überall eine große Anzahl eosinophiler Zellen mit sehr gut färbenden runden Kernen; im Infiltrationsherd selbst zeigten die eosinophilen Zellen Degenerationserscheinungen an den Kernen. Im abgestorbenen nekrotischen Gewebe fanden sich schließlich nur noch zerfallene eosinophile Zellen.

Zur Kontrolle wurden von demselben Autor bei 2 Schweinen durch große Gaben von Ol. Crotonis Dickdarmblutungen hervorgerufen, doch fanden sich eosinophile Leukocyten äußerst selten. Bei 2 künstlich mit Rotlauf infizierten Schweinen traten Eosinophile ziemlich zahlreich in den hyperämischen Dickdarmstellen, aber nur in der Propria mucosae, in der Submucosa selten und in den Blutgefäßen häufig auf. Hierdurch soll sich das Bild von dem der Schweinepest unterscheiden. In 2 Paratyphusfällen ließen sich Eosinophile in den Herden nur vereinzelt feststellen. Das Auftreten der Eosinophilie soll unabhängig sein vom Vorhandensein von Parasiten.

Da Nachprüfungen dieser Ergebnisse noch nicht bekanntgegeben wurden, läßt sich ein Urteil über den diagnostischen Wert dieser Befunde noch nicht geben.

Zur histologischen Diagnostik zählt ferner der färberische Nachweis von Zelleinschlüssen im Conjunctivalepithel schweinepestkranker Schweine in den ersten Tagen der Erkrankung. Dieser Nachweis wurde erstmalig von UHLENHUTH und seinen Mitarbeitern BÖING, HAENDEL und GILDEMEISTER erbracht und von HIMMELBERGER bestätigt, der derartige Zelleinschlüsse in 95% nachweisen konnte.

Der diagnostische Wert dieser Methode wird allerdings dadurch beeinträchtigt, daß auch in 3% gesunder Schweine solche Einschlüsse vorgefunden wurden. Im Gegensatze hierzu konnte BUZNA Zelleinschlüsse in den Epidermiszellen der Bindehaut weder bei künstlich infizierten noch bei natürlich erkrankten Schweinen nachweisen.

9. Bakteriologische Diagnostik.

Da das filtrierbare Virus selbst auf künstlichen Nährböden nicht züchtbar ist, so erstreckt sich die bakteriologische Untersuchung auf den Nachweis von Sekundärerregern. Sekundärinfektionen, insbesondere mit Bac. bipolaris suisepticus und Bac. suipestifer treten bei der Schweinepest schon sehr frühzeitig auf, so daß schon am 11. Tage nach der Infektion oder am 6. oder 7. Tage nach dem Auftreten des Fiebers rund 80% aller durch ein keimfreies Virus infizierten Tiere Sekundärinfektionen aufweisen.

Der Nachweis einer Suisepticusinfektion ist insoferne diagnostisch von Bedeutung, als selbständige Suisepticusinfektionen (Schweineseuche, Bipolarisbazillose) sehr selten und dann meist nur als Einzelerkrankungen auftreten, sofern nicht durch Passagen durch andere empfängliche Tierarten (Wild- und Rinderseuche) eine Virulenzsteigerung des Erregers erfolgt. In der weitaus größten Mehrzahl der Fälle handelt es sich bei Suisepticusinfektionen um Sekundärinfektionen bei Schweinepest, sofern sie in Verbindung mit einer kruppösen Pneumonie nachgewiesen werden.

Der Nachweis, ob es sich bei einer bestehenden Suipestiferinfektion um eine primäre Erkrankung (Paratyphus der Ferkel) oder um eine sekundäre Erkrankung im Gefolge von Schweinepest handelt, ist nicht immer leicht zu erbringen. Nach MANNINGER reicht bei über 5 Monate alten Schweinen der Nachweis einer Suipestiferinfektion zur Diagnose Schweinepest aus. Außer den Suipestiferbakterien werden gelegentlich auch andere Vertreter der COLI-Paratyphusgruppe bei Schweinepest angetroffen. So fanden BELLER und HENNINGER bei 144 Schweinepestfällen 40mal eine Suipestiferinfektion, bei der in 2 Fällen außerdem BRESLAU-Bakterien nachzuweisen waren, je 1mal BRESLAU- bzw. GÄRTNER-Bakterien allein und bei 8 Schweinen Bakterien der Ratin-Gruppe. In keinem Falle wurde der VOLDAGSEN-Typ nachgewiesen. Diese Autoren geben als typischen pathologisch-anatomischen Befund bei Suipestiferinfektion an: Milzschwellung, trübe Schwellung von Herz und Nieren, Schrumpfung der Gallenblase mit entzündlichen Veränderungen der Gallenwege.

10. Immunodiagnostik.

Zahlreich sind die immunbiologischen Methoden, die bisher zur Sicherung der Diagnose Schweinepest herangezogen wurden. Trotz ihrer großen Zahl wurde bisher noch keine Methode ermittelt, der man eine ausreichende Zuverlässigkeit zubilligen konnte. Der Grund hierfür dürfte darin liegen, daß wir über das Wesen der filtrierbaren Virusarten noch keine klare und eindeutig umrissene Vorstellung besitzen und wir uns daher auch nicht von vornherein von jenen immunbiologischen Untersuchungsmethoden, die uns bei der Diagnostik der bakteriellen Infektionskrankheiten längst bewährte und unerläßliche Hilfsmittel sind, die gleiche Zuverlässigkeit erwarten dürfen. Die größte Schwierigkeit besteht darin, daß wir heute filtrierbare Virusarten nur in Gegenwart lebender Zellen zu züchten und daher auch kein reines Antigen frei von zelligen Elementen bzw. von fremdem Eiweiß herzustellen imstande sind. Darunter leidet natürlich die Spezifizität aller dieser Reaktionen sehr. Die einzelnen Methoden sollen daher nur kurz angeführt werden.

Als erste serologisch-diagnostische Methode wurde von DEDJULIN die *Komplementbindung* empfohlen. Seine Befunde wurden jedoch von UHLENHUTH und seinen Mitarbeitern, von VON HUTYRA, CONNOWAY u. a. nicht bestätigt. MANNINGER hat in umfangreichen Versuchen nachgewiesen, daß Schweinesera Normalhämolysine gegen Schafblutkörperchen enthalten und deshalb die Komplementbindung in ihrer derzeitigen Versuchsanordnung für diagnostische Zwecke nicht geeignet ist. Bisher erzielte, scheinbar positive Resultate dürften auf die antikomplementäre Wirkung einzelner Schweinesera zurückzuführen sein.

Auch die *Präcipitation* ist nach den Versuchen PFEILERS zur Schweinepestdiagnose nicht geeignet.

Das Dialysierverfahren nach ABDERHALDEN wurde von PFEILER, STANDFUSS und ROEPKE zum Nachweis des Virus in Organen pestkranker Schweine herangezogen, jedoch als unbrauchbar erkannt.

Von MÜLLER wurde die *Lipoidbindungsreaktion* nach MEINICKE versuchsweise geprüft. Zur Antigenbereitung wurden getrocknetes Virus (Serum) und hämorrhagisch affizierte Lymphknoten schweinepestkranker Tiere genommen, aus denen nach Art des Pferdeherzextraktes Organextrakte hergestellt wurden. Zur Untersuchung gelangten sowohl Sera von Schweinen mit akuter Schweinepest, als auch Sera von hochimmunisierten Tieren. Als Kontrollen wurde die gleiche Anzahl Sera von gesunden Schweinen angesetzt. Die Lipoidbindungsreaktion erwies sich in der gewählten Versuchsanordnung zur Diagnose der Schweinepest nicht verwendbar.

Gewisse Ähnlichkeiten zwischen Schweinepest und Fleckfieber veranlaßten KÖBE die WEIL-FELIX-*Reaktion* bei Schweineseren zu versuchen. Es ließen sich jedoch im Serum schweinepestkranker Tiere spezifische Agglutinine gegenüber dem Bact. Proteus X 19 und 2 Stämmen des Bact. Proteus vulgare nicht nachweisen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt KRÜGER, der unter 24 aus Schweinen gezüchteten Stämmen, darunter 5 X-Stämmen, nur einen agglutinierenden Stamm fand. Auch die versuchte Umstimmung der Proteusstämme durch Einwirkung des Schweinepestvirus im Reagensglas und anschließende Züchtung auf Carbolagar führt zu keinen besseren Ergebnissen. Nur ein aus der Harnblase eines Schweines gezüchteter Stamm zeigte mit Immunserum eine unspezifische Agglutination (Paragglutination) bis zu einer Verdünnung von 1 : 200.

Versuche von PFEILER und STANDFUSS *virulizide Antikörper* im Immunserum nachzuweisen, schlugen fehl. Hochvirulentes Virus war nach viertägigem Einwirken der tausendfachen Menge Immunserums auch in Mengen von 0,025 noch imstande, eine stürmisch verlaufende Schweinepest zu erzeugen; die Krankheit führte in 8—10 Tagen zum Tode. Beachtenswert ist, daß das einzig überlebende Tier eines von denen ist, welche die geringste Menge (0,025 ccm) Virus mit dem weitesten Sensibilisierungsverhältnis (1 : 1000) erhalten haben.

HAYES versuchte die von GATE und PAPAKOSTA zur Syphilisdiagnose angegebene *Formolgelreaktion* der Sera, die dann von CERNAIANU mit Erfolg bei Tierinfektionskrankheiten angewendet wurde; doch läßt sich diese Methode zur Diagnosestellung bei Schweinepest nicht verwenden.

In den letzten Jahren wurde von ZUWERKALOW und KUTSCHERENKO die Präcipitationsmethode und von SARNOWIEC eine allergische Hautprobe zur Diagnosestellung empfohlen. Die Nachprüfungen dieser beiden Methoden sind erst im Gange, doch lassen die bisherigen Veröffentlichungen bereits erkennen, daß auch in diese beiden Methoden gesetzten Erwartungen, endlich zu einem zuverlässigen diagnostischen Hilfsmittel zu gelangen, sich kaum erfüllen dürften.

ZUWERKALOW und KUTSCHERENKO konnten zunächst in orientierenden Versuchen nur im Harn, hingegen nicht in Organen, Geweben und Körperflüssigkeiten antigene Stoffe nachweisen. Der Harn büßt, nachdem er in der Kälte einer Dialyse von 20—40 Stunden Dauer ausgesetzt war, seine antigenen Eigenschaften 6—7 Tage lang nicht ein und ist imstande, in Kaninchen die Bildung spezifischer Präcipitine anzuregen. Das von den Kaninchen gewonnene präcipitierende Serum soll mit dialysiertem Harn pestkranker Tiere eine Präcipitation geben, hingegen nicht mit normalem Harn, ferner nicht mit Harn,

dem künstlich Eiweiß zugesetzt wurde, oder mit Harn von Tieren, die an anderen Erkrankungen litten. Im einzelnen gestaltet sich diese Methode folgendermaßen:

1. Gewinnung des Antigens aus Harn. Der Harn wird am 6.—8. Tage nach der künstlichen Infektion entnommen, in ein Kollodiumsäckchen gegossen und für 24—48 Stunden in ein Glas mit destilliertem Wasser gebracht. Das Wasser im Glase soll 4—5mal gewechselt werden. Alle krystallinischen, dialysierbaren Stoffe passieren die Kolloidmembran, während die kolloidalen, nicht dialysierbaren Stoffe im Säckchen zurückbleiben. Nach Beendigung der Dialyse wird der Inhalt des Säckchens im Vakuumapparat bei einer Temperatur von nicht über 40° C kondensiert. Hierauf wird durch SEITZ-Filter filtriert.

2. Gewinnung des Serums. Die Kaninchen werden mit Dosen von 1 bis 2,5 ccm immunisiert und die Injektionen so lange fortgesetzt, bis genügend Präcipitine vorhanden sind. Die Zahl der erforderlichen Injektionen schwankt zwischen 10 und 26. Die Entblutung der Kaninchen erfolgt aus der Carotis. Das Blut der Kaninchen wird zweckmäßigerweise in einem Zylinder aufgefangen, dessen Wände vor Gebrauch paraffiniert wurden, um eine Hämolysierung zu vermeiden. Die Konservierung des Serums erfolgt nach der Methode ZWEREW (10 ccm Serum werden mit 1 g trockenem essigsaurem Natrium und 0,4 g Borsäure versetzt).

3. Die Überprüfung des Serums erfolgt mit Präcipitinogenen von 5—6 pestkranken Schweinen. Zur Kontrolle werden noch folgende Versuche angesetzt: a) mit Präcipitinogen erhalten auf dieselbe Weise aus dem Harn eines gesunden Tieres, b) mit demselben Präcipitinogen nur mit dem Unterschied, daß dem Harn vor der Dialyse Schweineserumprotein im Verhältnis 1 : 100 zugesetzt wird und c) mit dem Serum eines nichtimmunisierten Kaninchens, wobei die letzte Reaktion mit allen angegebenen Präcipitogenen angestellt wird.

Der Hauptversuch, bei dem also der zu untersuchende dialysierte Harn über Kaninchenimmunserum überschichtet wird, wird noch durch folgende Kontrollen gesichert: a) positive Kontrolle (Immunserum + sicheres Antigen), b) negative Kontrolle (Immunserum + physiologische Kochsalzlösung), c) Normalkaninchenserum + fragliches bzw. sicher positives Antigen.

Die Befunde von ZUWERKALOW und KUTSCHERENKO wurden zunächst von KRASSOW bestätigt und ergänzt. Letzterer wies nach, daß der Harn natürlich erkrankter Schweine sich sowohl zur Immunisierung als auch zur Antigenbereitung besser eigne als Harn künstlich infizierter Tiere. Weiter verwendete er den aus Kadavern pestkranker Tiere gewonnenen Harn, auch wenn die Kadaver durch 3 Tage der sommerlichen Hitze ausgesetzt waren, mit Erfolg als Material zur Anstellung der Präcipitation.

Die ungarischen Autoren HOFFMANN und BUZNA weisen hingegen nach, daß die Kaninchensera nur dann eine präcipitierende Wirkung ausübten, wenn der zur Immunisierung verwendete Harn eiweißhaltig war. Sie sprechen daher dieser Reaktion für Schweinepest jede Spezifität ab, weil sie bloß eine Albuminurie anzeigt. Kontrollversuche mit Harn von rotlaufkranken Schweinen bestätigten diese Ansicht. Auch nach den Untersuchungen GEIGERS scheint es sich tatsächlich nur um eine Eiweißreaktion zu handeln.

Auf einem gänzlich neuen Wege suchte SARNOWIEC das Problem der Immunodiagnostik der Schweinepest zu lösen. Durch intracutane Einverleibung von Virusblut bei lebenden pestkranken Schweinen sucht er eine allergische Reaktion

auszulösen. Als Antigen verwendet er Virusblut, das er durch Zusatz von 2‰ Formalin avirulent macht und nach dreitägigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur zu gleichen Teilen mit Ricinusöl vermischt. Nach intracutaner Einverleibung des Antigens in der Menge von 0,2—0,5 ccm an der Innenseite des Hinterschenkels entsteht bei pestkranken Schweinen nach 18 Stunden eine lokale haselnuß- bis taubeneigroße entzündliche Schwellung der Haut, die dunkelrot verfärbt ist. Gleichzeitig tritt eine Schwellung der regionären Inguinallymphknoten auf. Häufig, jedoch nicht regelmäßig, geht mit der Lokalreaktion ein geringer Temperaturanstieg einher. Bei spontan erkrankten Schweinen verlief die Reaktion in etwa vier Fünftel der Fälle positiv, während gesunde, geheilte oder mit Serum geimpfte Tiere nicht reagierten. Die Beurteilung der Reaktion erfolgt nach 8 und 24 Stunden.

Diese Ergebnisse wurden zunächst von RANGE und ROGER bestätigt. Sie konnten in 80% der untersuchten Fälle eine typische allergische Reaktion beobachten. Für die Beurteilung erscheinen ihnen am wichtigsten die Lokalreaktionen in Form entzündlicher Ödeme um die Injektionsstelle und starken Schwellungen des zugehörigen Inguinallymphknotens. Dabei treten Haut- und Lymphknotenreaktionen oft in entgegengesetzter Stärke auf.

Hingegen stellten DONATIN und LESTOQUARD bei ihren zahlreichen Untersuchungen fest, daß gesunde und pestkranke Schweine nicht reagieren. Dagegen traten gute Reaktionen auf bei vor kurzer Zeit passiv oder aktiv immunisierten Schweinen und bei Tieren, die zwecks Serumgewinnung hyperimmunisiert wurden. Es handelt sich also um eine Immunitätsreaktion, wie sie z. B. auch bei den Schafpocken nachgewiesen wurde. Die Autoren empfehlen zur Schnelldiagnose der Pest die Einsendung verdächtigen Blutes, das zu Antigen verarbeitet und an frisch immunisierten Schweinen geprüft wird.

Die Nachprüfungen der Ergebnisse von SARNOWIEC durch HOFFMANN und GEIGER sowie eigene Versuche konnten die Brauchbarkeit dieser Methode für praktisch-diagnostische Zwecke nicht erweisen. Weitere eingehende Nachprüfungen sind noch erforderlich, ehe ein abschließendes Urteil über den Wert dieser Methode abgegeben werden kann.

11. Der diagnostische Impfversuch.

Der diagnostische Impfversuch wird vor allem dann Anwendung finden, wenn es sich um Einzelerkrankungen von Schweinen in kleinbäuerlichen Betrieben handelt. In kleineren Schweinehaltungen stößt die Differentialdiagnose zwischen Schweinerotlauf und Schweinepest bei Erkrankungen von Schweinen im Anfangsstadium der Erkrankung in der Regel auf große Schwierigkeiten, da einerseits die unbestimmten klinischen Erscheinungen keine sichere Diagnose gestatten und andererseits eine Probeschlachtung zwecks Feststellung des pathologisch-anatomischen Befundes vorerst nicht möglich ist. Der diagnostische Impfversuch bezweckt zunächst die Feststellung bzw. den Ausschluß einer Rotlauferkrankung. Zu diesem Zwecke werden die Schweine mit hohen Dosen Rotlaufheilserums (etwa 1,5—2 ccm Serum auf 1 kg Körpergewicht) heilgeimpft. Bei Vorliegen einer Rotlaufinfektion ist innerhalb 24 Stunden ein erheblicher Fieberabfall und eine Besserung des Allgemeinbefindens festzustellen; in wenigen Tagen stellt sich in der Regel vollständige Heilung ein. Um Irrtümern vorzubeugen, muß erwähnt werden, daß auch im Falle des Vorliegens von

Schweinepest nach Vornahme der Rotlaufheilimpfung infolge der unspezifischen Eiweißwirkung ein leichter Fieberabfall sowie eine vorübergehende Besserung des Allgemeinbefindens eintreten, das sich jedoch innerhalb kurzer Zeit wieder verschlechtert. Führt die Rotlaufheilimpfung zu keinem Erfolg, so liegt mit großer Wahrscheinlichkeit Schweinepest vor.

Finden sich im selben Stalle fiebernde Schweine, die noch *unverminderte Freßlust* aufweisen, vor, so kann zur Stützung der Diagnose bei einem derselben ein diagnostischer Impfversuch mit Schweinepestimmunserum in der Dosis von 3 ccm Serum je Kilogramm Körpergewicht versucht werden. Tritt innerhalb 24 Stunden ein erheblicher Fieberabfall und Besserung des Allgemeinbefindens ein, so kann die Diagnose Schweinepest als gesichert gelten. Ist jedoch die Freßlust des Schweines bereits erheblich vermindert, so besteht keine Aussicht mehr auf Erfolg.

Insolange der Schweinepestverdacht in solchen Fällen nicht behoben werden kann, soll eine Notimpfung des ganzen Bestandes gegen Schweinerotlauf *nicht* durchgeführt werden. Vielmehr soll sich die Durchführung der Rotlaufnotimpfung, wenn sie gewünscht wird, nur auf die unmittelbar gefährdeten Tiere erstrecken. Eine Notimpfung des ganzen Bestandes muß als Kunstfehler gewertet werden, da nur allzu häufig bei dieser Gelegenheit alle Tiere des Bestandes mit Schweinepest künstlich infiziert werden. In solchen Fällen läßt sich jedoch auch mit der Simultanimpfung gegen Schweinepest kein Erfolg mehr erzielen, so daß zur sofortigen Keulung des Bestandes geschritten werden muß.

II. Immunotherapie der Schweinepest.

1. Gewinnung von Serum und Virus.

Zur Herstellung von Schweinepestimmunserum und Virus können, da andere Tierarten für das Virus der Schweinepest nicht empfänglich sind, wieder nur Schweine herangezogen werden. Da die Serumausbeute bei wiederholten Aderlässen mit nachfolgender vollständiger Entblutung etwa 5 Liter je Schwein beträgt und zur Erzeugung dieser Serummenge durchschnittlich 2 Virusschweine benötigt werden, so stellen sich die Herstellungskosten des Schweinepestimmunserums erheblich höher als die anderer bei Pferden oder Rindern gewonnener Heilsera.

Zur Herstellung des Schweinepestimmunserums werden Schweine im Gewichte von 80—100 kg verwendet, die eine natürliche oder künstliche Durchseuchung (Simultanimpfung) durchgemacht haben. Die Hyperimmunisierung dieser Schweine erfolgt durch intravenöse, subcutane, intramuskuläre oder intraperitoneale Einverleibung virushaltiger Flüssigkeiten, vor allem Blut und Harn künstlich infizierter Tiere in steigenden Dosen und innerhalb bestimmter Zeitabschnitte. Je länger der Zeitpunkt der Durchseuchung der Tiere vor dem Beginn der Hyperimmunisierung zurückliegt, eine um so bessere Immunkörperproduktion soll zu erwarten sein (BELLER).

Je nach der Dauer der Immunisierung werden Schnell- und Langsammethoden unterschieden. Als Beispiel einer Schnellmethode sei die heute vor allem in Nordamerika angewendete Methode angeführt. Simultangeimpfte Schweine werden etwa 3 Monate später durch eine einmalige intravenöse Injektion von mindestens 1 Liter Virus (11 ccm Virus auf 10 kg Körpergewicht) hochgetrieben. Nach einem

zehntägigen Intervall werden 3—4 Aderlässe in Abständen von 2—3 Tagen durchgeführt, und die Tiere sodann vollständig entblutet. Die Gefahren, die mit dieser Schnellmethode verbunden sind, bestehen einerseits in einem shockartigen Zusammenstürzen der Tiere noch während der Virusinjektion, wobei auch Todesfälle auftreten können, und andererseits in dem Auftreten von hämorrhagischen Nephritiden einige Tage nach der Immunisierung. Bei dieser Methode sind daher stets Verluste bei den Immuntieren zu gewärtigen.

Schonender für das Tiermaterial sind jedenfalls die Langsammethoden, von denen zwei heute gebräuchliche hier angeführt seien.

a) Subcutane bzw. intraperitoneale Immunisierung: Bereits simultangeimpfte Tiere werden in achttägigen Intervallen mit steigenden Virusdosen (2, 100, 300, 400 und 500 ccm) subcutan oder intraperitoneal vorbehandelt. 10 Tage nach der letzten Viruseinverleibung erfolgt der erste Aderlaß und 5 Tage später ein zweiter. Am Tage nach dem letzten Aderlaß werden abermals 400 ccm Virus subcutan oder intraperitoneal injiziert. Nach 6—8 solchen turnusweise durchgeführten Blutentnahmen erfolgt die vollständige Entblutung.

b) Intravenöse Immunisierung: Simultangeimpfte Schweine erhalten 3 Wochen später 10 ccm Virus subcutan injiziert. Die weitere Immunisierung erfolgt intravenös in wöchentlichen Intervallen und steigenden Dosen (50, 300, 500 und 1000 ccm). Darauf folgen die Blutentnahmen und intravenöse Virusnachimpfungen mit 5 ccm je Kilogramm Körpergewicht.

Größere Blutentnahmen können beim Schwein nur aus den Schwanzarterien durchgeführt werden. Nach Entfernung der Haare wird der Schwanz gründlich gereinigt und desinfiziert und sodann durch Abschneiden der Schwanzspitze mit einer desinfizierten Coupierschere die Schwanzarterien eröffnet. Zur rascheren und leichteren Durchführung des Aderlasses wird in der Regel das Blut mittels einer Vakuumölpumpe abgesaugt. Je Aderlaß wird ein Liter Blut entnommen. Nach Beendigung des Aderlasses werden entweder die Schweifarterien abgebunden oder die Wundfläche mittels Glüheisen verschorft. Können Aderlässe wegen der Kürze des Schweifes nicht mehr durchgeführt werden, so erfolgt die vollständige Entblutung entweder aus dem Herzen mittels einer Hohllanzette, die durch die Brustappertur eingeführt wird oder aus der A. axillaris, die durch Achselschnitt freigelegt wird. Vor der vollständigen Entblutung werden die Schweine betäubt, wobei sich die elektrische Betäubung gut bewährt hat.

Virus kann derzeit nur von künstlich infizierten Schweinen gewonnen werden, da sich Gewebekulturen zur Massenerzeugung von Virus noch nicht eignen. Die Virusschweine, meist im Gewichte von etwa 50 kg, werden zwischen dem 6. und 8. Tage nach der künstlichen Infektion, das ist zwischen dem 3.—5. Fiebertage entblutet, da zu diesem Zeitpunkte, knapp bevor die Immunkörper im Blute auftreten, erfahrungsgemäß das Blutvirus seine größte Virulenz aufweist. Zur Erhaltung der Virulenz wird das Virus zeitweilig durch Ferkel passiert. Durch ständige Ferkelpassagen gelingt es, ein hochvirulentes Virus zu erhalten (fixed Virus nach REICHEL).

Während das Fleisch der Serumschweine keinerlei Verkehrsbeschränkungen unterliegt, dürfen entblutete Virusschweine nur in sterilisiertem Zustande zum Verkaufe gelangen.

2. Wertbestimmung des Schweinepestimmunserums.

Die Wertbestimmung des Schweinepestimmunserums hat bisher noch keine einheitliche Regelung erfahren. Nach der Art der Auswertung lassen sich zwei Hauptgruppen unterscheiden, und zwar einerseits mehr qualitative Auswertungsmethoden, wobei den quantitativen Verhältnissen ein größerer Spielraum gelassen wird, und andererseits streng quantitative Auswertungsmethoden. GEIGER lehnt die quantitative Methode aus dem Grunde ab, weil sich bei orientierenden Versuchen mit verschiedenen Serumdosen gezeigt hat, daß wider alles Erwarten bei mit höheren Serumdosen geimpften Gruppen von Versuchstieren die Verluste höher waren als bei mit niedrigeren Serumdosen behandelten Gruppen. Er schließt daraus, daß die Empfänglichkeit des einzelnen Tieres für den Ausgang der Impfung von ausschlaggebender Bedeutung sei. Allerdings bewegten sich diese Versuche GEIGERs nicht auf streng quantitativer Grundlage.

Nachstehend sollen die einzelnen Wertbestimmungsmethoden kurz besprochen werden.

Amerika, das seit 1922 ein staatliches Regulativ besitzt, schreibt für die Prüfung einer Opusnummer, die nicht mehr als 100 Liter gut gemischten und phenolisierten Schweinepestserums enthalten darf, die Verwendung von 8 gesunden Schweinen im Gewichte von 40—80 Pfund (18—40 kg) vor, die in einer gemeinsamen Boxe gehalten werden. Von diesen dienen 5 in der Weise für die Kontrolle des Serums, daß sie je 20 ccm Serum (0,1—1 ccm je Kilogramm Körpergewicht) in die rechte Achselhöhle und je 2 ccm Virus in die linke Achselhöhle erhalten. Drei mit je 2 ccm Virus allein geimpfte Schweine dienen als Viruskontrollen. Vom Virus wird gefordert, daß mindestens zwei Kontrollen zwischen dem 4. und 7. Tage nach Beginn der Prüfung unter ausgeprägten klinischen Symptomen der Schweinepest mit den üblichen Temperaturen erkranken und bei der Sektion ausgeprägte Veränderungen der Krankheit zeigen. Die Prüfung auf Wirksamkeit wird nicht anerkannt, wenn das Virus keine genügende Virulenz aufweist, wenn Serumschweine oder Kontrollen vor dem 4. Tage sichtbar erkranken oder wenn die Serumschweine während der Prüfungszeit (21 Tage) an einer anderen Infektionskrankheit erkranken. Das Serum wird als „hinreichend wirksam" erklärt, wenn alle Serumschweine gesund bleiben oder nicht mehr als 1 Serumschwein sichtbar erkrankt, aber vollständig gesundet. Die „Wirksamkeit ist unzulänglich", wenn nur ein Serumschwein nach dem 3. Tage erkrankt, aber nicht vollkommen gesundet oder wenn zwei oder mehrere Serumtiere nach dem 3. Tage sichtbar krank werden.

Deutschland führt seit 1926 die Serumauswertung an je 24 Schweinen im Gewichte von 30—45 kg durch, die in 2 Prüfungsreihen und 1 Kontrollreihe zu je 8 in einer gemeinsamen Boxe gehaltenen Schweinen geteilt werden. In der 1. Prüfungsreihe werden die Schweine mit der Höchstdosis von 30 ccm Serum (0,6—1 ccm Serum je 1 kg Körpergewicht) simultangeimpft. In der 2. Prüfungsreihe bleiben die Schweine zunächst unbehandelt. Sobald das erste Schwein fiebert, wird dieses wie auch eventuell sonstige fiebernde Schweine dieser Gruppe mit der doppelten Dosis heilgeimpft und die übrigen mit einfacher Dosis schutzgeimpft.

Der Prüfungsversuch erlangt Gültigkeit, wenn in der Kontrollreihe mindestens 6 Schweine innerhalb 20 Tagen tödlich erkranken. Anderenfalls, oder

wenn mehr als 2 Kontrollen bereits 2 Tage nach der Infektion Fieber zeigen, ist er ungültig und zu wiederholen. Das Serum ist brauchbar, wenn von der Simultanreihe höchstens 3 und aus der 2. Prüfungsreihe außer den bereits erkrankten und heilgeimpften höchstens noch 25% der zur Zeit der Impfung fieberfreien Schweine verenden.

In ähnlicher Weise wertet *Ungarn* aus, nur entfällt hier die 2. Prüfungsreihe. Bei der Simultanreihe wird 0,8—1 ccm Serum auf je 1 kg Körpergewicht und 1 ccm Virus, bei der Kontrollreihe nur 1 ccm Virus verwendet. Die Prüfung ist gültig, wenn sämtliche Kontrollschweine innerhalb der 21tägigen Versuchsdauer an Schweinepest verenden und sämtliche simultangeimpften Tiere am Ende der Prüfungszeit gesund und fieberfrei erscheinen.

In *Jugoslavien* hat 1932 J. KENDA vom Zentralhygienischen Institut in Belgrad eine im Seruminstitut Kamendin in Novi Sad durchgeführte quantitative Auswertungsmethode veröffentlicht. Er verwendete 3 Simultanreihen von je 3 Schweinen, geimpft mit 0,5, 0,75 und 1 ccm Serum auf je 1 kg Körpergewicht und 1 ccm Virus und eine Kontrollreihe mit 3 Schweinen. Die Kontrolltiere verendeten am 12. und 13. Tag an Schweinepest. Von den Serumschweinen verendete nur ein mit der niedersten Serumdosis geimpftes Schwein am 7. Tage, während alle anderen nach kurzdauernden Fieberreaktionen genasen.

KENDA gibt für die von ihm angegebene Prüfungsmethode folgende Richtlinien an.

„Die Titration wird an 15 Schweinen edler Rasse (Yorkshire) im Gewichte von etwa 30 kg im Alter von 3—4 Monaten vorgenommen. Die markierten Schweine werden nach dem Abwiegen in 5 Gruppen zu 3 Schweinen von ungefähr gleichem Gesamtgewichte verteilt und durch 2 Tage klinisch beobachtet. Die klinisch gesunden Schweine 1. Gruppe erhalten an der Kniefalte links 1 ccm Standardvirus, rechts 1 ccm des zu prüfenden Serums pro Kilogramm Körpergewicht. Die 2. Gruppe die gleiche Menge Virus und 0,75 ccm pro Kilogramm. Die 3. Gruppe 0,5 ccm Serum pro Kilogramm bei gleicher Menge Virus. Die 4. und die 5. Gruppe dienen als Kontrolle, und zwar erhält die 4. Gruppe nur 1 ccm Virus pro Schwein und die 5. Gruppe bleibt mit anderen Schweinen zusammen, doch ungeimpft zum Zwecke der Prüfung des Heilwertes des Serums nach natürlicher Infektion.

Die Kontrollschweine 4. Gruppe müssen bis zum 21. Tage nach der Infektion an Virusschweinepest verenden.

Von den Schweinen 3. Gruppe dürfen höchstens 2 tödlich erkranken, von den Schweinen 2. Gruppe doch höchstens eines. Die Schweine 1. Gruppe müssen nach 21tägiger Beobachtung alle gesund erscheinen.

Von den Schweinen der 5. Gruppe müssen im Laufe der obigen Beobachtungszeit mindestens 2 an Virusschweinepest erkranken. Sie werden bei ersten klinischen Symptomen der Erkrankung mit 2 bzw. 1 ccm Serum pro Kilogramm behandelt, das 3. eventuell erkrankte Schwein dieser Gruppe läßt man zwecks pathologisch-anatomischer und bakteriologischer Feststellung der Todesursache verenden.

Doch auch im Falle, daß höchstens 1 Schwein der 1. Gruppe bei der Titration eingeht, kann man das geprüfte Serum als gebrauchsfähig in den Verkehr zulassen, wenn im ganzen von den ersten 3 Gruppen wenigstens 6 Schweine nach 21tägiger Beobachtung keine Krankheitserscheinungen mehr zeigen."

Über Auswertungsergebnisse nach der gleichen Methode berichten ferner DOBNIG und PETRUSIC. Nach mündlichen Mitteilungen DOBNIGS werden im Seruminstitut Kamendin (Novi Sad) die Serumauswertungen nur mehr vom Titer 0,5 abwärts durchgeführt.

Auch das Seruminstitut Predovic, Zagreb, wertet das Serum in den Dosen von 0,1—1 ccm auf 1 kg Körpergewicht aus.

Über die in der *Sowjetunion* bestehende Prüfungsvorschrift berichtet MIESSNER:

„Gewöhnlich werden gleichzeitig zwei Wertbestimmungsversuche angesetzt. Es erhalten 4 Schweine je 15 ccm Serum je 16 kg, zusammen etwa 50—60 ccm und Virus, 4 Schweine je 10 ccm Serum, zusammen etwa 30—40 ccm Serum und Virus, 1 Schwein nur 40 ccm Serum ohne Virus und 1 Schwein nur Virus. Künftig sollen noch 4 Schweine mit 5 ccm Serum pro 16 kg und Virus angesetzt werden."

Die angeführten Serummengen entsprechen demnach Dosen von 0,9, 0,6 bzw. 0,3 ccm Serum auf je 1 kg Körpergewicht. Über die Beurteilung des Prüfungsergebnisses ist in dem Berichte MIESSNERS nichts angegeben.

Die Anforderungen, die von den einzelnen Ländern bei der Wertbestimmung an das Schweinepestimmunserum gestellt werden, sind demnach sowohl hinsichtlich der Methoden als auch bezüglich der Anforderungen, die an Virus und Serum gestellt werden, ganz verschieden.

MICHALKA hat den Versuch unternommen, durch vergleichsweise quantitative Auswertung sämtlicher europäischer, im Handel befindlicher Schweinepestsera sowie eines amerikanischen Serums festzustellen, welche Anforderungen an Schweinepestsera gestellt werden können. Fast sämtliche untersuchten Sera wiesen einen Tieter von 0,5 auf, so daß dieser Titer heute allgemein gefordert werden kann. MICHALKA weist ferner darauf hin, daß bei der quantitativen Auswertung eines Schweinepestserums die Ermittlung des reaktionslosen Titers, bei dem die Tiere fieberfrei durchseuchen, von besonderer Wichtigkeit für die Dosierungsvorschriften bei Simultanimpfungen ist. Die Vorschriften für die Wertbestimmung eines Immunserums sollten daher größeren Wert auf die Ermittlung des reaktionslosen Titers als auf die des niedersten Titers legen.

Die Herstellung eines Immunserums mit einem Titer unter 0,5, etwa von 0,2, ist bereits mehrfach gelungen, doch sind die Herstellungskosten solch hochwertiger Sera noch zu hoch.

MICHALKA hat dem 12. Internationalen Tierärztlichen Kongreß in New York folgende Auswertungsmethode vorgeschlagen. Die quantitative Wertbestimmung der Schweinepestsera macht 12 Schweine im Gewichte von 30 bis 50 kg erforderlich. Je 3 Schweine erhalten Serum in der Menge von 0,25, 0,5 und 0,75 ccm auf je 1 kg Körpergewicht und gleichzeitig an einer anderen Körperstelle 2 ccm Virus intramuskulär injiziert. Die Schweine sind gruppenweise in getrennten Boxen unterzubringen. Drei Schweine, die als Kontrollen dienen, erhalten nur 2 ccm Virus. Da jedoch die Viruskontrollen nicht nur über die Virulenz des Virus, sondern auch über die Empfänglichkeit der Tiere Aufschluß geben müssen, so ist darauf zu achten, daß bei Tieren verschiedener Provenienz auch dieser Umstand Berücksichtigung findet, so zwar, daß von jeder Gruppe ein Kontrolltier genommen wird. Die Viruskontrollen sind abgesondert von den Serumkontrollen unterzubringen, um Superinfektionen der Serumschweine zu vermeiden. Von sämtlichen Versuchstieren ist täglich zweimal die innere Körpertemperatur aufzunehmen.

Die Beurteilung der Sera erfolgt nach folgenden Grundsätzen: Der Versuch ist nur dann gültig, wenn das zur Auswertung verwendete Virus eine genügende Virulenz aufweist. Hierzu ist erforderlich, daß *alle* Virusschweine spätestens am 4. Tage fieberhaft erkranken und innerhalb der Versuchsdauer (21 Tage) an Schweinepest verenden. Treten bei den Versuchstieren innerhalb

48 Stunden nach der Impfung Temperaturen über 40,5° C auf, so ist der Versuch ungültig.

Das Serum wird als vollwertig und mit einem Titer von 0,5 beurteilt, wenn 1. sämtliche mit den Serumdosen 0,5 und 0,75 ccm auf je 1 kg Körpergewicht geimpften Schweine am Leben bleiben und zur Zeit des Abschlusses des Versuches fieberfrei erscheinen, 2. ein oder zwei mit der Dosis 0,5 und 0,75 ccm geimpfte Schweine während der Versuchsdauer an Schweinepest verendeten, dafür aber für jedes verendete Schwein entweder ein mit der Dosis 0,25 ccm geimpftes Schwein am Leben bleibt oder für jedes verendete Schwein zwei reaktionslos (fieberlos) durchseuchte Tiere vorhanden sind. Durch diese Beurteilung soll auch der verschiedenen Empfänglichkeit und Widerstandskraft einzelner Schweine möglichst weitgehend Rechnung getragen werden.

Grundsätzlich ist zu fordern, daß die Herstellung von Schweinepestserum und Virus unter staatliche Kontrolle gestellt wird und daß Simultanimpfungen, da hierbei lebendes Virus zur Verwendung gelangt, ausschließlich nur von Tierärzten durchgeführt werden dürfen.

3. Allgemeine Richtlinien für die Beurteilung von Impfergebnissen.

Schern und Stange haben die Normen für die Beurteilung von Impfstatistiken bei Schweinepest aufgestellt. Nach diesen Autoren sind bei der Beurteilung von Tabellen stets folgende Fragen zu beantworten:

1. Wieviel Prozent der Tiere sind vor der Behandlung gestorben? (Mortalitätsindex vor der Impfung.) 2. Wieviel Prozent der Tiere sind nach der Behandlung gestorben? (Mortalitätsindex nach der Impfung.) 3. Wieviel Tiere sind zur Zeit der Impfung krank gewesen? (Morbiditätsindex). Allenfalls kommt noch die Berechnung des Schutzindex in Frage, um festzustellen, wieviel Tiere durch die Behandlung gerettet worden sind. Als Vergleichswert hierfür wird der Mortalitätsindex für infizierte, unbehandelte Herden mit 80% angenommen.

Einen guten Überblick über den Verseuchungsgrad eines Bestandes ergibt die Berechnung der Initialmorbidität nach Detre, die sich aus dem Mortalitätsindex vor der Impfung und dem Morbiditätsindex zusammensetzt.

4. Impfungen mit Rekonvaleszentenserum.

Die von Preisz gemachte Beobachtung, daß das Serum einer an Schweinepest erkrankten, aber wieder genesenen Sau eine gewisse Schutzwirkung bei Ferkeln entfaltete, gab dazu Veranlassung, daß in Ungarn in größerem Umfange Impfungen mit Rekonvaleszentenserum durchgeführt wurden. Die kontrollose Durchführung dieser Impfungen einerseits und die Verwendung noch virushaltigen Serums andererseits (bei zu frühzeitiger Entnahme nach der Entfieberung) führte jedoch zu Fehlschlägen, so daß diese Methode trotz der günstig verlaufenen experimentellen Überprüfung durch von Hutyra wieder fallengelassen wurde. Diese Versuche haben jedenfalls ergeben, daß dem Schweinepestrekonvaleszentenserum eine gewisse Schutzkraft nicht abzusprechen ist und haben dadurch den Gedanken an die Herstellung eines Hochimmunserums angebahnt, das dann auch in der Folge in Amerika von Dorset, in Deutschland von Uhlenhuth und von Ostertag und in Ungarn von von Hutyra und Köves hergestellt wurde. In den letzten Jahren traten noch Jugoslavien, Polen und die Tschecho-

slovakei in die Reihe der Schweinepestserumproduzenten. Die Impfung mit Rekonvaleszentenserum wird heute nirgends mehr durchgeführt.

5. Impfungen mit Immunserum (passive Immunisierung).

a) Rein passive Immunisierung. Die Ergebnisse der Serumimpfungen sind abhängig 1. von der Tatsache, daß das Schweinepestimmunserum in erster Linie eine Schutz- und nur in geringerem Umfange auch eine Heilwirkung entfaltet, 2. daß der Impfschutz wie bei jeder passiven Immunisierung mit 2 bis maximal 3 Wochen begrenzt ist, 3. von dem Zeitpunkte, in dem die Impfung vorgenommen wird, 4. von der Möglichkeit, massive Infektionen hintanzuhalten und 5. von dem Umstande, daß Sekundärinfektionen, insbesondere Suisepticus- oder Suipestiferinfektionen, nicht gleichzeitig in größerem Umfange vorliegen.

Die möglichste Verhinderung massiver Infektionen kann durch verschiedene Mittel erreicht werden: 1. durch Wegschaffung der klinisch kranken Tiere zur Abschlachtung auf einen Schlachthof, nicht im Gehöft selbst, 2. durch Temperaturaufnahme bei allen Tieren des Bestandes und räumliche Trennung der fieberhaft erkrankten, von den fieberfreien Tieren mit gesonderter Wartung und Fütterung und 3. durch laufende tägliche Desinfektion im Stalle mit 2%iger Natronlauge.

Ist eine strenge räumliche Trennung der bereits fiebernden und der noch fieberfreien Tiere nicht möglich oder gestattet die Bauert des Stalles eine ausreichende Desinfektion nicht, so soll man von vornherein eine Wiederholung der Serumimpfung 10—12 Tage nachher ins Auge fassen. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß bei Zweitimpfungen das Serum weit rascher aus dem Organismus ausgeschieden wird (DETRE) und der passive Impfschutz sich dann nur auf wenige Tage erstreckt. Ein Erfolg ist ferner nur dann zu erwarten, wenn die Verseuchung des Bestandes etwa 5% nicht überschreitet. Wenn vor der Impfung bereits 10—15% erkrankt oder der Pestinfektion erlegen sind, ist ein günstiger Erfolg der Impfung nicht mehr zu erwarten, da sich dann erfahrungsgemäß schon der Großteil der Tiere infiziert erweist. Da Sekundärinfektionen, wie Suisepticus- und Suipestiferinfektionen, meist vom Beginn der 2. Krankheitswoche ab in größerem Umfange einzusetzen pflegen, so erweist es sich, daß von diesem Zeitpunkte ab die Erfolge der Serumimpfungen sich ungünstiger gestalten. Treten in einem Bestande durch Suisepticusbakterien verursachte Lungenerkrankungen in größerem Umfange auf, so erweist sich dieser Umstand auch in bezug auf den Impferfolg prognostisch ungünstig. Mangelhafte Konstitution, Fütterungs- und Haltungsfehler beeinflussen nicht minder das Impfergebnis.

Eine Heilimpfung hat nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn die Tiere zwar fiebern, aber keine sonstigen klinischen Erscheinungen erkennen lassen, also meist nur am 1. oder 2. Fiebertage. Aber auch in diesen Fällen ist bestenfalls nur in 50% der Fälle eine Ausheilung zu erwarten. Für Heilimpfungen müssen 2—3 ccm Serum je Kilogramm Körpergewicht verwendet werden. ZOFIEVSKY weist darauf hin, daß Heilimpfungen nur insolange Aussicht auf Erfolg haben, als das Conjunctivalsekret rein schleimigen Charakter aufweist. Sobald dem Sekrete Eiterflocken beigemengt sind, ist ein Heilerfolg nicht mehr zu erwarten. In Fällen, in denen neben Fieber bereits andere klinische Erscheinungen (Freßunlust usw.) festzustellen sind, ist die Prognose immer ungünstig.

Die Nachteile der rein passiven Immunisierung bestehen in der Abhängigkeit des Erfolges vom jeweiligen Seuchengange, in der kurzen Dauer des Serumschutzes, in der Möglichkeit von Neuausbrüchen nach Ablauf des Serumschutzes bzw. in einem Durchbruch des passiven Serumschutzes durch Superinfektionen sowie in der beschränkten Anwendungsmöglichkeit in besonders günstigen Fällen bei einer Initialmorbidität von etwa 5%. Diese Nachteile zeigen deutlich, daß der Erfolg im Einzelfalle von vielen nicht übersehbaren Umständen und Zufälligkeiten abhängt (GEIGER).

Nach HUTYRA sind die Ergebnisse der Serumimpfung im Anfang eines Seuchenganges gut. In etwa 50% der Fälle kommt die Krankheit zum Stillstand, in weiteren 25% betragen die Verluste bis 10%, während in 25% höhere Verluste zu gewärtigen sind.

Bei den von den Preußischen Forschungsanstalten Insel Riems durchgeführten Versuchen in 88 akut verseuchten Beständen mit 5750 Schweinen verliefen die Serumimpfungen in 55 Beständen (62,5%) verlustlos, in 10 Beständen (11,3%) betrugen die Verluste 1—2%, in 16 Beständen (18,1%) 10 bis 20% und in 7 Beständen (8,1%) 30—50%.

LÜHRS berichtet über die systematische Serumimpfung von 5179 Schweinen mit einem Gesamtverlust von 440 Tieren (8,5%). Bei den Heilimpfungsversuchen an 1110 schon kranken Schweinen betrugen die Verluste bei Sauen 9%, bei den Läufern 25% und bei den Ferkeln 34%.

Amtstierarzt WATZKE berichtet über die im Jahre 1929 während eines schweren Seuchenganges im politischen Bezirke Klagenfurt (Österreich) durchgeführten Serumimpfungen. Die Impfungen wurden in 30 Gemeinden in 85 verseuchten Höfen mit einem Gesamtstande von 2143 Schweinen ausgeführt. Die Verluste vor der Impfung betrugen 192 Tiere (8,9%). Der Impfung unterzogen wurden 1619 Tiere, von denen 142 bereits erkrankt waren und heilgeimpft wurden. Die Verluste betrugen bei den notgeimpften Tieren 160 Stück (10,8%) und bei den heilgeimpften Tieren 60 Stück (42,2%). In den nichtgeimpften verseuchten Höfen betrugen die Verluste nahezu 100%.

Über den Wert der Serumimpfungen für die veterinärpolizeiliche Bekämpfung der Schweinepest gibt ein Bericht der Landeshauptmannschaft Burgenland an das Bundesministerium für Land- und Forstwirtschaft in Wien ein anschauliches Bild. Danach waren im Jahre 1931 von den 28 Gemeinden des politischen Bezirkes Neusiedl am See 22 Gemeinden (78%) mit Schweinepest verseucht. Von den in den 603 verseuchten Gehöften bei Seuchenausbruch vorhandenen 9750 Schweinen sind 3240 Stück (33%) erkrankt und von den Erkrankten 2982 Stück (92%) verendet bzw. notgeschlachtet worden. In 190 Gehöften mit einem ursprünglichen Schweinebestande von 2758 Tieren wurden Serumimpfungen durchgeführt. Die Gesamtverluste betrugen 864 Stück (31%).

In 413 Gehöften mit einem Gesamtstande von 6992 Schweinen wurde nicht geimpft. Hier beliefen sich die Gesamtverluste auf 2118 Stück (29,9%). Die Gesamtverluste waren demnach in geimpften und nichtgeimpften Beständen beinahe gleich. Abgesehen von einigen günstigen Teilergebnissen konnten demnach die Serumimpfungen keinen durchschlagenden Erfolg erzielen und insbesondere auch einer weiteren Ausbreitung der Schweinepest nicht wirksam Einhalt gebieten.

Die Ergebnisse der Serumimpfungen lassen sich dahin zusammenfassen, daß das Serum im allgemeinen nicht ungünstig wirkt, im besonderen aber doch recht ungleiche Ergebnisse zeitigt. Sein Gebrauch gewährleistet keine unbedingte Sicherheit des Erfolges (NUSSHAG). Mit Recht betont WIEMANN, daß häufig trotz guter Voraussetzungen und Erfüllung aller zweckentsprechenden Anordnungen der Erfolg versagt bleibt.

Die reine Serumimpfung kommt daher heute in verseuchten Beständen nur mehr selten zur Anwendung. Hingegen hat sie ihren Platz überall dort behauptet, wo ein kurzfristiger Impfschutz ausreicht, um die Ansteckungsgefahr zu bannen. So werden insbesondere Schweine, die auf Ausstellungen, Märkte oder längere Transporte gebracht werden sollen, mit Erfolg schutzgeimpft. Allenfalls kommt die Serumimpfung als Heilbehandlung bereits erkrankter Schweine in Frage. In bereits verseuchten Beständen gebührt der Simultanimpfung der Vorrang. Auch die von GEIGER empfohlene Schutzimpfung der Saugferkel in chronisch verseuchten Zuchtbeständen wird heute besser und billiger durch die Impfung mit Schweinepestvaccine ersetzt.

b) Übergang der passiven in eine aktive Immunität. Beobachtungen von UHLENHUTH und seinen Mitarbeitern sowie von VON HUTYRA haben uns gezeigt, daß passiv immunisierte Tiere mitunter eine aktive Immunität erlangen, wenn sie Gelegenheit haben, während des Serumschutzes Virus aufzunehmen. Diese aktive Immunisierung unter dem Serumschutze hat man dadurch zu erreichen versucht, daß man die Tiere unmittelbar nach der Serumimpfung eine Zeitlang in der verseuchten Herde oder wenigstens an einem infizierten Orte beließ, oder aber die sichere Aufnahme des Virus durch Verfüttern von Blut, Harn oder Organen an Schweinepest erkrankter und verendeter Schweine anstrebte (HOSKINS, GRÄUB). In den ersteren Fällen ist die richtige Wahl des Zeitpunktes der Impfung ausschlaggebend. Es ist ebenso verfehlt zu früh wie zu spät zu impfen. Wird zu früh geimpft, so wird die Seuche coupiert, bevor noch eine entsprechende Zahl von Tieren vorhanden ist, die mit Harn und Kot Virus ausscheiden und damit den anderen Tieren Gelegenheit zur Virusaufnahme und damit zur aktiven Immunisierung geben. Wird zu spät geimpft, so wird dadurch der Erfolg der Impfung in Frage gestellt. Am zweckmäßigsten wird die Serumimpfung dann durchgeführt, wenn schon 5—10% der Tiere erkrankt sind. In diesem Stadium ist die Wahrscheinlichkeit am größten, daß schon so viele Tiere angesteckt sind, daß Virus in genügender Menge ausgeschieden wird, um die anderen Tiere zu infizieren. Nimmt hingegen eine gewisse Anzahl von Schweinen, die in verseuchten Herden gegen die Schweinepest mit Immunserum geimpft worden sind, den Ansteckungsstoff nicht innerhalb des Zeitraumes auf, während dessen die Immunstoffe im Tierkörper noch in hinreichender Menge vorhanden sind, dann flackert nach dem Abklingen der passiven Immunität unter solchen noch empfänglichen Tieren die Seuche erneut auf.

ROSSI empfiehlt die Serumimpfung im Abstand von einigen Tagen durchzuführen, so daß möglichst im ganzen Bestande erkrankte Tiere vorhanden sind, die Virus ausscheiden.

Die Erwartungen, die sich an diese Methode knüpften, haben sich jedoch nicht erfüllt, da die Durchseuchung unregelmäßig vor sich geht und sich oft lange hinzieht. Auch sind die Verluste bei dieser Methode größer als bei der Simultanimpfung.

6. Simultanimpfungen.

Die von DORSET zuerst in Amerika eingeführte Simultanimpfung, die in der gleichzeitigen Einverleibung von Schweinepestimmunserum und Virus in bestimmten Mengenverhältnissen besteht, bietet die größtmöglichste Sicherheit für eine rasche und sichere Durchseuchung der Tiere.

Von dem Serum muß, wie bereits früher dargetan wurde, ein Titer von 0,5 gefordert werden. Das bei Simultanimpfungen zur Verwendung gelangende Virus muß eine hohe Virulenz und gute antigene Eigenschaften besitzen. Die Inkubationszeit des Virus soll zwischen 2 und 4 Tagen liegen. Je kürzer die Inkubationszeit des Virus ist, um so größer ist die Aussicht, daß die Impfreaktionen in die Zeit des vollen Serumschutzes fallen und daher sehr milde ablaufen. Mit diesem Virus infizierte Schweine müssen innerhalb 21 Tagen der Krankheit erliegen. Auch die Feststellung der dosis letalis minima bietet einen Anhaltspunkt für die Virulenz des Virus. KÖVES verwendet für Simultanimpfungen ein Virus, von dem 0,0001 ccm ein Schwein im Gewichte von 30 kg zu töten vermag. Nicht jedes hochvirulente Virus besitzt jedoch auch entsprechende antigene Eigenschaften. Aufschluß hierüber ist nur durch die Feststellung der Dauer und Intensität der Immunität bei simultangeimpften Tieren, namentlich aber bei simultangeimpften Saugferkeln, zu erlangen. Die Quantität des verimpften Virus spielt eine untergeordnete Rolle gegenüber der Qualität. Im allgemeinen werden je nach Größe der Tiere 1—3 ccm Virus verwendet. Nur DONATIEN und LESTOQUARD schreiben wesentlich kleinere Virusdosen (0,1 ccm) vor.

Die Simultanimpfung wurde bisher nach folgenden Methoden durchgeführt: 1. *Kombinierte Impfung* (follow-up method). Dieses Verfahren besteht darin, daß man zunächst Serum und nach einer bestimmten Zahl von Tagen Serum und Virus einspritzt. Die Methode ist sicher, aber kostspielig. 2. *Simultanimpfung mit bestandseigenem Virus.* Diese Methode wurde von PANISSET, WIEMANN und JANKAUSKAS empfohlen. Durch die Verwendung von bestandseigenem Virus, dessen Gewinnung und Beurteilung an den Sachverständigen besondere Anforderungen stellt, sollte vermieden werden, daß nicht bei etwaigen Fehldiagnosen vermeintlich verseuchte Bestände künstlich infiziert werden. Die unbekannte Virulenz des Virus bedeutet aber unter Umständen eine Gefahr für den Erfolg der Impfung. Eine schwere Verantwortung lastet hierbei auch insoferne auf dem Sachverständigen, als er an Ort und Stelle ohne Zuhilfenahme der bakteriologischen Untersuchung lediglich auf Grund des pathologisch-anatomischen Befundes entscheiden soll, ob das gewonnene Virus frei von Sekundärerregern (Schweineseuche- bzw. Suipestiferbakterien) ist. Schweine mit allzu stark ausgeprägten Organveränderungen, Lungenentzündungen, diphtheroiden Prozessen im Darm oder metastatischen Eiterherden dürfen zur Virusgewinnung nicht herangezogen werden. 3. *Simultanimpfung mit einfachen Serumdosen.* Diese Methode verwendet Serumdosen, die im Durchschnitt 1 ccm Serum auf je 1 kg Körpergewicht nicht übersteigen. Diese Impfmethode steht heute in den meisten Ländern in Verwendung. 4. *Simultanimpfung mit erhöhten Serumdosen.* Diese von PORTER, DETRE, PRONIEWITZ, MICHALKA und GANSL-MAYER empfohlene Methode ist auf dem reaktionslosen Serumtiter aufgebaut und verwendet Serumdosen, die im Durchschnitt 1 ccm je 1 kg Körpergewicht

übersteigen. Sie bietet gegenüber der Simultanimpfung mit einfachen Serumdosen folgende Vorteile: Impfreaktionen treten nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle auf. Dadurch wird einerseits die Zahl der Impfverluste stark herabgemindert und andererseits die Gefahr des Zurückbleibens von Virusträgern oder Dauerausscheidern fast vollkommen vermieden. Die Überdosierung des Serums beeinträchtigt die Immunität nicht, hingegen kommt dadurch auch die Heilwirkung des Serums noch zur Geltung, so daß auch bereits fiebernde, aber noch gute Freßlust aufweisende Tiere gerettet werden können. ZOFIEVSKY empfiehlt, für Simultanimpfungen mindestens die dreifache Menge des ermittelten Serumtiters zu verwenden (beispielsweise soll die Impfdosis eines Serums, dessen Titer mit 0,5 ermittelt wurde, 1,5 ccm je Kilogramm betragen), wodurch eine reaktionslose Durchseuchung gewährleistet wird. 5. *Simultanimpfung mit Virusnachimpfung.* Diese Methode wurde in Ungarn von KÖVES und HEGYELI (Nachimpfung mit 1 ccm Virus allein, 3 Wochen nach der Simultanimpfung) und in Spanien von LOPEZ SANCHEZ (Virusnachimpfung nach 12 Tagen) empfohlen. Durch diese Nachimpfung soll den Tieren ein erhöhter Schutz verliehen werden. Mehrere Autoren (DETRE, MICHALKA u. a.) lehnen jedoch diese Methode ab, da sie bei Verwendung eines einwandfreien Virus bei der Simultanimpfung überflüssig erscheint, bei Verwendung eines nicht entsprechenden Virus hingegen nicht ungefährlich ist.

Die Simultanimpfung findet sowohl als Schutzimpfung in gesunden Beständen, wie auch als Notimpfung in verseuchten Beständen Anwendung.

Über die Ergebnisse der Simultanimpfungen sowohl bei Verwendung einfacher wie auch erhöhter Serumdosen geben die in Österreich durchgeführten Impfungen ein anschauliches Bild. Infolge der von mir angeregten straffen Organisation der Schweinepestbekämpfung durch Simultanimpfungen liegen nicht nur über die Ergebnisse der Impfungen, sondern auch über das weitere Schicksal der Impflinge genaue Aufzeichnungen vor.

Die ersten Simultanimpfungen in Österreich wurden von mir mit einfachen Serumdosen in 6 Beständen bei 2509 Schweinen durchgeführt. Die Verluste nach der Impfung beliefen sich im Durchschnitt auf 10,6%, waren also durchaus zufriedenstellend. Hingegen befriedigten weder die Aufzuchtverhältnisse in geimpften Zuchtbeständen (MICHALKA, PRINZ) noch das Auftreten zahlreicher und schwerer Impfreaktionen bei den Impflingen. Im Gefolge dieser Impfreaktionen kam es nicht nur zu Todesfällen auch bei zur Zeit der Impfung klinisch gesund erscheinenden Tieren, sondern auch zu chronischen Erkrankungen einzelner Tiere an Pest, die erst im 3. bzw. 4. Monate nach der Impfung zum Tode führten (Spätreaktionen). Die schwersten Bedenken gegen eine Fortsetzung der Simultanimpfungen ergaben sich jedoch aus der großen Zahl der von mir ermittelten Virusträger (76% der untersuchten Fälle).

Erst die Klärung der Frage des Zurückbleibens von Virusträgern im Anschlusse an die Simultanimpfungen, auf die später noch eingegangen werden soll, veranlaßte mich, die Versuche neuerdings mit erhöhten Serumdosen aufzunehmen. Diese Impfmethode hat sich sowohl in Laboratoriumsversuchen wie auch in der Praxis durchaus bewährt. Von April 1931 bis Ende 1934 wurden 25504 Schweine in 401 Höfen simultangeimpft.

Schutzimpfungen in Schweinemästereien wurden in 38 Beständen bei 11211 Impflingen vorgenommen. Die Verluste an Impfpest betrugen insgesamt

42 Stück oder 0,3% und betrafen fast ausschließlich Tiere, die in ihrer Widerstandskraft durch Katarrhalpneumonien, Wurmbefall oder Vitaminmangel (in den Monaten Januar bis April) geschwächt waren. Diese Impfmethode gibt demnach eine nahezu 100%ige Sicherheit. Darüber hinaus bietet sie dem Mäster den Vorteil, daß die Impfreaktionen in Wegfall kommen und die Aufmästung der Tiere dadurch nicht gestört wird.

Schutzimpfungen gelangten ferner in Form von Ringimpfungen in verseuchten Gemeinden zur Durchführung. In der einen Gemeinde mit 27 verseuchten Gehöften wurden 487 Schweine in 89 Höfen und in der anderen mit 15 verseuchten Höfen 899 Schweine in 92 Höfen geimpft. Die Impfverluste betrugen 0,7 bzw. 0,5%. Der Vorteil dieser Ringimpfungen, die womöglich alle Schweinehaltungen einer verseuchten Gemeinde umfassen sollen, ist darin gelegen, daß es gelingt, ohne nennenswerte Verluste den Seuchengang rasch zu coupieren und die Gefahr der Verschleppung der Seuche in andere Gemeinden zu beseitigen.

In 181 akut verseuchten Beständen wurden 10635 Schweine der Simultanimpfung unterzogen. Die Verluste nach der Impfung betrugen insgesamt 1566 Stück oder 14,7%. 85,3% der geimpften Schweine konnten gerettet werden.

Auf Grund der initialen Morbidität erwiesen sich 56 Bestände (30,6%) für die Durchführung der Simultanimpfung gut geeignet (Initialmorbidität bis 10%), 68 Bestände (37,4%) geeignet (Initialmorbidität bis 30%) und 57 Bestände (32%) wenig geeignet (Initialmorbidität über 30%).

Demgegenüber betrugen die Verluste in 119 Beständen (65,8%) weniger als 10%, in 31 Beständen (17,1%) zwischen 11 und 30% und in weiteren 31 Beständen (17,1%) über 30%. Die Erfolge waren demnach besser, als sie nach dem Verseuchungsgrade des Bestandes zu erwarten waren; auch in scheinbar hoffnungslosen Fällen ließen sich oft noch überraschend gute Erfolge erzielen.

Eine Gegenüberstellung der Grenzfälle ergibt, daß die Impfung in 82 Beständen (45,3% aller geimpften verseuchten Bestände) ohne jeden Verlust verlief, während sie nur in 7 Beständen (3,8%) versagte. Diese Versager traten in Beständen auf, in denen entweder trotz Abratens des Tierarztes die Impfung über ausdrücklichen Wunsch des Besitzers vorgenommen wurde oder aber der Verseuchungsgrad des Bestandes nicht richtig erfaßt wurde (der Vorbericht, daß die Schweine zwar Freßlust zeigen, aber kaum die Hälfte des normalen Futters verzehren, ist für solche Fälle typisch). Ungünstige Ergebnisse ergaben sich auch in allen jenen Fällen, in denen der ganze Bestand einer vorherigen Notimpfung gegen Schweinerotlauf unterzogen worden war. Die gleichzeitige Erkrankung aller so geimpften Schweine ist ein Beweis dafür, daß von einem bereits infizierten Schwein ausgehend mit dem Impfakt alle übrigen Tiere künstlich infiziert wurden.

Nach unseren Erfahrungen können Tiere, die bis zum Zeitpunkt der Impfung immer gute Freßlust gezeigt haben, auch wenn sie bereits fieberhaft erkrankt sind, fast zu 100%, Tiere, die erst einen oder 2 Tage lang das Futter versagten, noch bis zu 50% gerettet werden. Wir legen bei der Indikationsstellung für die Vornahme der Impfung größeren Wert auf die Freßlust der Tiere als auf die Temperaturmessung, da letztere in größeren Beständen immer mit einer Beunruhigung der Tiere verbunden ist, auf welche sie mit einem Fieber vortäuschenden

Anstieg der Körpertemperatur reagieren, wodurch die Beurteilung erschwert wird.

Impfreaktionen (Mattigkeit, Fieber, Freßunlust, Verkriechen in die Streu usw.) treten am häufigsten zwischen dem 9. und 12. Tage auf, doch geht diesen meist 2—3 Tage vorher bereits ein fieberhaftes Ansteigen der Körpertemperatur bei guter Freßlust voran. Bei Verwendung hoher Serumdosen bleiben klinisch wahrnehmbare Impfreaktionen entweder vollkommen aus, oder aber sie verlaufen abortiv innerhalb eines oder zweier Tage. Jedoch auch in den anscheinend reaktionslos verlaufenden Fällen läßt sich zwischen dem 3. und 5. Tage eine kurzdauernde Temperatursteigerung nachweisen („innere Reaktion" nach DETRE).

Simultangeimpfte Tiere scheiden längere Zeit nach der Impfung mit ihren Se- und Exkreten Virus aus. Auch von Schweinen, die mit erhöhten Serumdosen simultangeimpft wurden, wird, wie MICHALKA nachgewiesen hat, Virus ausgeschieden. In mit erhöhten Serumdosen simultangeimpften Beständen ungeimpft gebliebene Kontrolltiere erkrankten zwar nicht klinisch, entwickelten sich jedoch schlechter als ihre geimpften Geschwister und erwiesen sich bei nachheriger künstlicher Infektion immun. Damit erscheint der Beweis erbracht, daß auch die mit erhöhten Serumdosen geimpften Tiere während der Reaktionszeit Virus, wenn auch in abgeschwächter Form ausscheiden, welches zwar nicht mehr zu infizieren, wohl aber noch zu immunisieren imstande ist.

GANSLMAYER und GUETZ berichten über die Ergebnisse der Simultanimpfungen mit erhöhten Serumdosen in Jugoslavien und behaupten, daß die immunisierten Tiere die Krankheit auf gesunde Tiere nicht übertragen hätten. In einzelnen Gehöften sei nur die Hälfte der Bestände geimpft und die geimpften Tiere mit den Kontrolltieren desselben Schweinestalles zusammengelassen worden; in keinem Falle sei die Übertragung der Krankheit durch die immunisierten Tiere festgestellt worden. Über die weitere Entwicklung der Kontrolltiere wird nichts berichtet. Ebenso fehlt die Vornahme der Immunitätsprüfung bei Kontrolltieren als letzter Beweis dafür, daß von den Immunschweinen tatsächlich kein Virus ausgeschieden wurde.

HEGYELI sah in einer mit einfachen Serumdosen simultangeimpften Herde ungeimpft gelassene Kontrollen an Schweinepest tödlich erkranken, während mit hohen Serumdosen (2 ccm je Kilogramm) geimpfte Schweine die Infektion nicht übertrugen. Treten Impfreaktionen nicht auf oder verlaufen sie abortiv, so ist im allgemeinen die Virusausscheidung nach 21, längstens nach 28 Tagen beendet. Je langsamer die Tiere durchseuchen, um so länger dauert die Virusausscheidung. Natürlich durchseuchende oder nur mit Serum geimpfte infizierte Tiere scheiden daher in der Regel Virus länger aus, als simultangeimpfte Schweine. Bemerkenswert ist, daß Virus, das gegebenenfalls noch in geringer Menge nach 21 Tagen ausgeschieden wird, fast ausschließlich nur durch parenterale Infektion, nicht aber durch natürliche Übertragung nachweisbar ist. UHLENHUTH, MIESSNER und GEIGER schließen daraus, daß die Gefahr der Schaffung von Dauerausscheidern durch die Simultanimpfung unter praktischen Verhältnissen gering ist und die Befürchtung einer Weiterverbreitung der Seuche durch wieder völlig genesene Impflinge deshalb praktisch wohl ziemlich bedeutungslos ist.

Die Simultanimpfung birgt, wie jede aktive Immunisierungsmethode, die Gefahr der Ausbildung von *Virusträgern* in sich. Als erstem gelang UHLENHUTH

der Nachweis von Virusträgern bei 4 von 8 Ferkeln, die vor längerer Zeit eine Schweinepestinfektion überstanden hatten und im Anschlusse an die Erkrankung kümmerten. Diese Frage wurde in den letzten Jahren von verschiedenen Forschern eingehend studiert. MANNINGER und CSONTOS, MANNINGER und LÁSZLÓ sowie HEGYELI konnten bei ihren Untersuchungen Virusträger nicht nachweisen. JACKSON und CABOT ermittelten Virusträger in 2 von 26 untersuchten Fällen. Es handelte sich um zwei gesund erscheinende Muttersauen, die 5 Monate vorher der natürlichen Infektion ausgesetzt waren. MICHALKA gelang der Virusnachweis in Lymphknoten simultangeimpfter Tiere in 16 von 21 untersuchten Fällen bis zu 10 Monaten nach der Impfung. Dieser auffallend hohe Prozentsatz findet darin seine Erklärung, daß die untersuchten Tiere aus einem chronisch verseuchten Zuchtbestande stammten und fast 80% der Tiere nach der Simultanimpfung schwere Impfreaktionen aufwiesen. DAVID gelang bei kümmernden Schweinen der Virusnachweis im Blute bei 4 von 8 untersuchten Tieren, und zwar je einmal am 30. und 41. Tage bei künstlich mit Virus infizierten Schweinen, einmal am 95. Tage bei einem simultangeimpften Tiere (in Organextrakt auch noch am 103. Tage) und einmal am 24. Tage nach der Schutzimpfung und nachträglichen Kontaktinfektion. Bei klinisch gesunden Tieren gelang ihm der Nachweis bei 3 von 43 untersuchten Tieren, und zwar einmal am 57. Tage nach der Simultanimpfung und je einmal bei 2 schutzgeimpften und nachträglich der Kontaktinfektion ausgesetzten Schweinen am 24. und 30. Tage nach der Schutzimpfung. BELLER wies in 51 Versuchen sechsmal Virus in den Organen von Tieren nach, und zwar 27, 31, 37, 44, 60 und 67 Tage nach der Simultan- bzw. nach der Serumimpfung. UHLENHUTH, MIESSNER und GEIGER konnten im Harn simultangeimpfter Schweine Virus noch bis zum 39. Tage nachweisen. Nach der Simultanimpfung im Wachstum zurückgebliebene Kümmerer schieden mit dem Harn in einem Falle noch nach 92 Tagen Virus aus.

Die von BELLER, BELLER und BIERMANN sowie von UHLENHUTH, MIESSNER und GEIGER durchgeführten Untersuchungen haben aber auch die von DORSET geäußerte Ansicht bestätigt, daß ein Zurückbleiben von Virusträgern bei simultangeimpften Schweinen nur dann zu befürchten ist, wenn die Impfreaktionen abnorm stark oder abnorm lang ablaufen. Insbesondere BELLER hat gezeigt, daß die Persistenz des Virus in den Organen und besonders in den histopathologisch bei der Schweinepest am stärksten veränderten Lymphknoten von der Durchseuchungsintensität abhängig ist. Beim Ausbleiben bzw. abortiven Ablauf der Impfreaktion ist demnach ein Zurückbleiben von Virusträgern nicht zu befürchten. Auch aus diesem Grunde ist die Simultanimpfung mit erhöhten Serumdosen jeder anderen Impfmethode vorzuziehen. Dafür sprechen auch die in Österreich mit dieser Impfmethode gemachten praktischen Erfahrungen, nach denen es in keinem einzigen Falle zu einer Verschleppung der Schweinepest durch Abverkauf simultangeimpfter Tiere in nichtgeimpfte Bestände gekommen ist. Ein besonderes Augenmerk ist jedoch jenen Schweinen zuzuwenden, die im Anschluß an die Impfung sich nicht normal weiterentwickeln, sondern kümmern, da nachgewiesenermaßen ein großer Teil derselben Virusträger bleibt.

In *akut verseuchten Zuchtbeständen* führen wir die Simultanimpfung bei allen Tieren einschließlich der trächtigen und säugenden Sauen sowie der Saugferkel durch. Trächtige Sauen reagieren nur zum kleineren Teil auf die Impfung mit Abortus (etwa 8%); hingegen müssen die Saugferkel von in hochträchtigem

Zustande geimpften Sauen am besten im Alter von 2 Wochen ebenfalls der Simultanimpfung unterzogen werden, da sie sonst infolge intrauteriner Infektion an Schweinepest erkranken. Saugferkel vertragen bei entsprechend hoher Serumdosierung (wir verwenden 20 ccm Serum und 1 ccm Virus) die Simultanimpfung ohne jegliche Reaktion, sofern sie nicht durch Wurmbefall, Stoffwechselstörungen oder sonstige Erkrankungen in ihrer Widerstandskraft geschwächt sind. Immerhin ist bei Würfen, deren Mütter in hochträchtigem Zustande der Simultanimpfung unterzogen werden, mit einem größeren Verlust zu rechnen. Innerhalb 8 Wochen nach der Impfung sollen Belegungen von Sauen nicht vorgenommen werden. Würfe von Sauen, die erst von diesem Zeitpunkt ab belegt wurden, erscheinen wieder vollkommen einwandfrei (LÜHRS, MICHALKA). Die Fruchtbarkeit der Sauen leidet durch die Simultanimpfung nicht. Eine räumliche Trennung der fiebernden und fieberfreien Tiere ist nicht erforderlich.

Die Simultanimpfung verleiht, ein entsprechend hochwertiges Virus vorausgesetzt, den Tieren eine lang dauernde, meist lebenslängliche *Immunität*. Die Schweinepestimmunität ist jedoch eine relative, die durch ein stärkeres Virus durchbrochen werden kann (RUPPERT, BELLER u. a.). Neuausbrüche von Schweinepest in simultangeimpften Beständen konnte DORSET nur in 1,29% der Fälle beobachten. In Österreich konnten derartige Fälle bisher nicht festgestellt werden. Die in Amerika mit Recht gefürchteten „Serum breaks", die in dem Auftreten von Erkrankungn innerhalb 2 Wochen nach der Impfung bestehen, sowie die nach Ablauf von 3 Wochen vorkommenden Erkrankungen an Schweinepest, die als „Virus breaks" bezeichnet werden, kamen in Österreich nicht zur Beobachtung; sie lassen sich anscheinend bei einwandfreier Beschaffenheit der Impfstoffe und sachgemäßer Durchführung der Impfungen leicht vermeiden.

Im ersteren Falle dürften die Erkrankungen der Hauptsache nach durch unterwertiges Serum bzw. durch zu niedere Dosierung des Serums verursacht sein, während im letzteren Falle die Ursache in einem apathogen gewordenen Virus zu suchen sein dürfte (BIRCH, BENNER, CAHILL). In letzterer Zeit hat MANNINGER darauf hingewiesen, daß das Auftreten von akutem Paratyphus eine mangelnde Immunität bei simultangeimpften Tieren vorzutäuschen vermag.

Werden Immuntiere künstlich reinfiziert, so wird das eingeführte Virus anscheinend rasch vernichtet. MANNINGER und LÁSZLÓ konnten solches Virus in den Lymphknoten nicht nachweisen und vermuten deshalb, daß es an der Impfstelle zugrunde geht. HEGYELI, der immunisierten Tieren große Virusmengen einverleibte, gelang es nicht, die Gegenwart des Virus vom 5. Tage ab im Urin und vom 16. Tage an in den Organen nachzuweisen. Hingegen beobachtete MICHALKA, daß Reinfektionen bei immunen trächtigen Müttern zu Abortus führen oder zur Erkrankung der zur normalen Zeit geborenen Ferkel an Schweinepest.

Die Frage der Zweckmäßigkeit der *Simultanimpfung von Saugferkeln* war lange heiß umstritten. Während eine Reihe von Autoren (KÖVES, SCHMIEDHOFFER, PAVE und RIVERA, BUCH, CAHILL, GEIGER, PICKENS, REED, POELMA) die Simultanimpfung der Ferkel ablehnen, haben die Untersuchungen von DORSET und BUCKLEY, BENNER, BEDERKE, JAKOWLEW und BORODIN, MICHALKA, ZION, HELL, STAUB, HUPBAUER u. a. gezeigt, daß auch jugendliche Individuen eine genügend lange, sich meist auf ein Jahr erstreckende Immunität erlangen,

die also für Mastschweine hochgezüchteter Rassen vollkommen ausreicht. Sollen als Saugferkel simultangeimpfte Schweine zur Zucht Verwendung finden, so werden sie am besten 8 Wochen vor der ersten Belegung nochmals der Simultanimpfung unterzogen.

Saugferkel immuner Mütter erweisen sich während der Säugezeit gegen eine künstliche Infektion mit Schweinepestvirus in einem hohen Grade immun. Benner hat als erster nachgewiesen, daß die Immunität mit der Milch auf die Nachkommenschaft übertragen wird. Lopez Sanchez, Tomaschew, Zion, Kollonay und Schneider haben versucht, Saugferkeln immuner Mütter durch wiederholte Virusinjektionen ohne Serum eine dauernde aktive Immunität zu verleihen, welcher Versuch auch in einem hohen Prozentsatz von Erfolg begleitet war. Insbesondere hat Burt gezeigt, daß Saugferkel immuner Mütter, die vor Ablauf der ersten 18 Lebenstage mit Virus allein geimpft wurden, sich noch nach 18 Monaten immun erwiesen und diese Immunität ebenso wie simultangeimpfte Tiere auf ihre Nachkommen übertrugen. Manninger und Csontos lehnen jedoch die Einführung dieser rein aktiven Immunisierungsmethode in die Praxis ab, da diese Impfmethode mit Verlusten verbunden ist und dem wirtschaftlichen Leben infolge der Notwendigkeit einer 3—4maligen Impfung eine kaum tragbare Last auferlegt. Auch in diesem Falle ist der Simultanimpfung der Vorzug einzuräumen.

Hegyeli hat darauf hingewiesen, daß bei der aktiven Immunisierung der Saugferkel immuner Mütter durch wiederholte Virusinjektionen bei der Nachimpfung mit Virus allein katastrophale Verluste eintreten können, da der Ferkelorganismus durch die erste Impfung mit Virus allein sensibilisiert wird. Die gleichzeitige Verabfolgung kleiner Serummengen scheint die Sensibilisierung verhindern zu können.

Tischhauer und McBryde sahen zuweilen in Amerika den Ausbruch der Serumkrankheit bei Ferkeln unter 4 Wochen gelegentlich der Schweinepestsimultanimpfung nach intraabdominaler Anwendung klaren, erhitzten Serums. Der Serumshock tritt in verschiedener Stärke auf. Manche Tiere zeigen nur Brechreiz, Muskelschwäche und beschleunigte Atmung während 5—10 Minuten. Andere stürzen zu Boden und geben kaum noch Lebenszeichen von sich, erholen sich aber in wenigen Minuten, ohne Schaden zu nehmen. Die schwersten Fälle sieht man bei Ferkeln, die im Februar oder März geboren sind, und bei anämischen Tieren. Bei Ferkeln, die im Freien gehalten werden, kommt die Erkrankung nicht vor oder sie tritt nur sehr leicht auf. Es empfiehlt sich, anämischen Ferkeln unerhitztes Serum subcutan zu geben.

Vom *veterinärpolizeilichen Standpunkte* wäre noch folgendes zu erwähnen. Die beste Methode zur Tilgung der Schweinepest ist und bleibt die Keulung aller verseuchten Bestände. Diese ist jedoch wegen der hohen Kosten nur in Ländern anwendbar, in denen die Schweinepest nur sporadisch auftritt. In Ländern, in denen die Schweinepest in größerem Umfange zu herrschen pflegt, und eine allgemeine Keulung aus diesem Grunde nicht möglich ist, ist die Simultanimpfung im Verein mit veterinärpolizeilichen Maßnahmen die beste und sicherste Bekämpfungsmethode. Vorbedingung jedoch ist, daß die Impfungen nur von besonders geschulten, in der Schweinepestbekämpfung erfahrenen Tierärzten und nach einheitlichen Richtlinien durchgeführt werden. Die Gefahr einer Weiterverbreitung der Seuche durch Schaffung neuer Seuchenherde durch

Simultanimpfungen in gesunden Beständen besteht zwar theoretisch, sie spielt jedoch in der Praxis nicht jene Rolle, die man ihr bisher beigemessen hat. Verschleppungen der Seuche wurden in Österreich niemals beobachtet. In akut verseuchten Beständen sollte überhaupt nur die Simultanimpfung Anwendung finden, da sie die beste Gewähr für eine rasche und sichere Durchseuchung der Tiere und somit für eine rasche Beseitigung des Seuchenherdes bietet. Schweinemästereien sind infolge der ständigen Neueinstellungen von Schweinen verschiedenster Provenienz ein ständiger Gefahrenherd für die umliegenden Schweinebestände. Durch fortlaufende Simultanimpfung solcher Mastbestände kann auch dieses Gefahrenmoment beseitigt werden. Nur in schweinepestfreien Zuchtbeständen sollte die Simultanimpfung nicht vorgenommen werden, soferne nicht besondere Gründe hierfür sprechen. Auf die Ausmerzung von Kümmerern in durchseuchten Beständen sollte die Veterinärpolizei ein besonderes Augenmerk richten.

Die Vorteile der Simultanimpfung für den einzelnen verseuchten Bestand liegen klar auf der Hand. Hingegen liegen die Vorteile, die die Simultanimpfung der wirksamen Eindämmung bzw. Ausrottung der Schweinepest bietet, nicht so klar zutage. Zahlreiche Beobachtungen haben gezeigt, daß trotz Durchführung der Simultanimpfung in möglichst zahlreichen verseuchten Höfen einer Gemeinde der Ausbreitung der Pest in dieser Gemeinde nicht Einhalt geboten werden konnte. Dieser Umstand findet seine Erklärung darin, daß eine sichere Diagnosestellung bei Schweinepest pathologisch-anatomisch in der Regel erst am 8.—10. Tage nach der Infektion, das ist etwa am 4. oder 5. Fiebertage, möglich ist. Die Tiere scheiden jedoch bereits am 1. Tage nach der Impfung mit ihren Se- und Exkreten Virus aus. So ist es erklärlich, daß, ehe ein verseuchter Bestand veterinärpolizeilich erfaßt werden kann, bereits eine weitgehende Verstreuung des Virus stattgefunden haben kann. So kommt es, daß die Veterinärpolizei der Schweinepest immer nachläuft, ohne ihr wirksam Einhalt gebieten zu können. Dies ließe sich nur dadurch erreichen, daß bei Feststellung der Schweinepest in einem Hofe alle benachbarten oder im Gelegenheitsverhältnis stehenden Schweinehaltungen prophylaktisch der Simultanimpfung unterzogen werden. Bei größerer Ausbreitung der Schweinepest in einer Gemeinde müßte sich die Simultanimpfung über alle Schweinehaltungen dieser Gemeinde erstrecken. Dadurch wäre zu erreichen, daß die Verseuchung eines Ortes nicht wie bisher sich über viele Monate erstrecken würde, sondern daß der Seuchenherd innerhalb kurzer Zeit zur Gänze getilgt würde. Während demnach die Impfung der verseuchten Bestände allein nur den durch die Seuche verursachten wirtschaftlichen Schaden verringern und eine Weiterverbreitung der Seuche vom geimpften Bestande aus verhindern kann, wäre durch die Impfung der verseuchten Bestände bei gleichzeitiger Schutzimpfung aller gefährdeten Bestände (Ringimpfungen) eine Eindämmung und Ausrottung der Schweinepest durchaus denkbar. Die Erfolge der in Österreich durchgeführten Ringimpfungen bestätigen durchaus diese Annahme.

7. Vaccination gegen Schweinepest.

Die aktive Immunisierung gegen Schweinepest gründet sich auf die erstmalig von DORSET, DE SCHWEINITZ und BOXMEYER experimentell erhärtete Tatsache, daß bei der Schweinepest nach Überstehen der natürlichen oder künstlichen

mit filtrierbarem Virus hervorgerufenen Erkrankung Immunität gegen natürliche Ansteckung oder künstliche Infektion eintritt. Diese Tatsache wurde alsbald auch durch die Untersuchungen von UHLENHUTH und seinen Mitarbeitern sowie durch die Arbeiten von v. OSTERTAG, v. HUTYRA und V. WASSERMANN bestätigt.

Es wurde zunächst vor allem in Amerika und Deutschland in Anlehnung an Immunisierungsmethoden bei anderen Infektionskrankheiten durch physikalische, chemische oder biologische Abschwächung des Blutvirus bzw. virushaltiger Flüssigkeiten versucht, zu einer rein aktiven Immunisierungsmethode zu gelangen. Alle Versuche, auf diesem Wege eine zuverlässig wirksame Vaccine zu erhalten, scheiterten zunächst, so daß NUSSHAG auf dem XI. internationalen tierärztlichen Kongreß in Londen erklären mußte, daß der Versuch einer rein aktiven Immunisierung gescheitert sei.

Einen neuen Impuls erhielt die Vaccinetherapie durch die Verwendung formolisierter Organextrakte.

OGUNI berichtete in einer Sitzung des Internationalen Tierseuchenamtes in Paris im Mai 1932 über Versuche FUTAMURAS und TERAKADOS, die in Japan in der Praxis schon seit 10 Jahren bei mehr als 100000 Schweinen durchgeführt wurden. TERAKADO stellt aus der entsprechend zerkleinerten Milz kranker Schweine durch Verdünnung mit der fünffachen Menge physiologischer Kochsalzlösung eine Emulsion her, die er mit 0,2% Formol versetzt und 2 Tage hindurch im Brutschrank beläßt. Sie wird zur Schutzimpfung gesunder Schweine in verseuchten Gegenden benutzt, um eine etwa 6 Monate währende Immunität zu erzielen. Die Impfungen werden entweder zweizeitig mit steigenden Dosen (0,5 bzw. 0,7 ccm auf 3,75 kg) oder einzeitig mit der größeren Dosis durchgeführt. Außer einer vorübergehenden Schwellung und Verhärtung der Injektionsstelle sollen keine weiteren Reaktionen auftreten. In Laboratoriumsversuchen erwiesen sich 65% der so behandelten Tiere gegen eine künstliche Infektion mit 0,5 ccm lebendem Virus immun. Die Versuche in der Praxis haben nach den Ausführungen OGUNIS zu sehr befriedigenden Ergebnissen geführt.

In Anlehnung an die japanischen Versuche hat MICHALKA zunächst eine Formolvaccine hergestellt, die sich von dem japanischen Impfstoffe vor allem dadurch unterscheidet, daß auch das Organpulver dem Organextrakt zugesetzt wird. Die Herstellung dieser Vaccine erfolgte in der Weise, daß Schweine mit Pestvirus künstlich infiziert und zwischen dem 6. und 8. Tage nach der Infektion entblutet wurden. Das so gewonnene Blut diente als Virus für die Vornahme der Simultanimpfungen, während Leber und Milz zur Vaccinebereitung herangezogen wurden. Diese Organe wurden entsprechend zerkleinert, mit der fünffachen Menge physiologischer Kochsalzlösung und einem Zusatz von 0,3% Formol versetzt. Nach 24stündigem Stehenlassen bei Zimmerwärme, während welcher Zeit das Virus vollvirulent bleibt, wie Kontrollversuche gezeigt haben, wird der Organbrei vom Extrakt abfiltriert und beide werden nun gesondert weiterbehandelt. Die Abtötung des Virus erfolgt beim Organextrakt durch 48stündigen Aufenthalt im Brutschrank und beim Organbrei durch schonende Trocknung im FAUST-HEIM-Apparate. Der getrocknete Organbrei wird dann fein gemahlen und bei Fertigstellung der Vaccine im Verhältnis von 20 g Organpulver auf 1000 ccm Organextrakt letzterem zugesetzt. Die Impfungen werden zweizeitig in 14tägigen Intervallen mit steigenden Dosen durchgeführt.

Die experimenelle Überprüfung der Immunitätsverhältnisse bei vaccinierten Tieren ergab, daß die mit der Vaccine erreichte Immunität zwar nicht eine absolute ist, daß sie jedoch als relativ hoch zu bezeichnen ist und in der Regel ausreicht, Infektionen, wie sie durch infizierte Stallungen, infiziertes Futter, Zwischenträger, durch 1—2tägiges Zusammenleben mit kranken Tieren u. dgl. vermittelt werden, hintanzuhalten. Massiven Infektionen, wie sie durch parenterale Einverleibung des Virus oder durch dauerndes Zusammenleben mit akut erkrankten Tieren gegeben sind, vermag der Vaccineschutz nicht standzuhalten, doch zeigt sich auch hier eine merkliche Verlängerung der Inkubationsdauer gegenüber nicht vaccinierten Kontrollen.

Neuerdings hat MICHALKA diese Vaccine dahin abgeändert, daß zu ihrer Bereitung Milz, Leber und Knochenmark herangezogen werden. Nach entsprechender Zerkleinerung und Verdünnung mit der dreifachen Menge 50%igen Glycerins wird der Extrakt mit 0,7% Formol versetzt und 48 Stunden im Brutschrank belassen.

Seit mehr als 5 Jahren werden in Österreich mit diesen Vaccinen Versuche auch in der Praxis durchgeführt, und zwar in erster Linie als Schutzimpfung der Saugferkel in mit Schweinepest chronisch infizierten Zuchtbeständen und in zweiter Linie als Schutzimpfung in Mastbeständen, in denen eine Schutzdauer von 4—5 Monaten, bis zur Mastreife, ausreicht. Die bisher mit dieser Impfmethode in Österreich erzielten Ergebnisse sind zufriedenstellend und ermutigen zu weiteren Versuchen. Vor allem aber ist es gelungen, in chronisch infizierten Zuchtbeständen die früher großen Ferkelverluste wesentlich herabzudrücken und so die großen wirtschaftlichen Schäden, die die Schweinepest in solchen Beständen verursacht, auf ein erträgliches Mindestmaß herabzumindern. In der Praxis konnten gelegentlich auch Beobachtungen über den relativ hohen Schutzwert der Vaccine gemacht werden. Nach den in der Praxis gemachten Erfahrungen dürfte sich die Schutzdauer der Vaccine auf 4 Monate erstrecken.

Das staatliche tschechoskowakische Seruminstitut in Eiwanowitz in der Hanna stellt nach den Originalangaben TERAKADOS eine Schweinepestvaccine her, mit der nach einem vorliegenden Berichte 6691 Schweine geimpft wurden mit einem Gesamtverlust nach der Impfung von 451 Stück (6—7%). Die mit dieser Vaccine vorgenommenen Immunitätsprüfungen ergaben, daß die Immunität genügend hoch ist, um gesunde Schweine vor einer Pestinfektion durch Zwischenträger zu schützen. Diese Ergebnisse stimmen mit der von mir hergestellten und geprüften Vaccine weitgehend überein. Die Verwendbarkeit dieses Impfstoffes für die Bekämpfung der chronischen Schweinepest der Ferkel soll noch überprüft werden.

FLÜCKIGER stellte in der Schweiz Versuche mit der MICHALKAschen Vaccine an, doch konnten keine Erfolge hiermit erzielt werden. Allerdings zeigten auch hier die vaccinierten Schweine gegenüber unbehandelten eine bestimmte Schutzkraft gegen das Virus, die aber den praktischen Anforderungen nicht genügte.

GEIGER überprüfte sowohl die MICHALKAsche Vaccine wie die aus Eiwanowitz und kam zu dem überraschenden Ergebnis, daß sich beide Vaccinen als nicht unschädlich erwiesen, da von den mit der ersteren Vaccine geimpften Schweinen ein großer Prozentsatz und von den mit der letzteren Vaccine geimpften Tieren ein kleinerer Prozentsatz im Anschlusse an die erste bzw. zweite Vaccination an Schweinepest tödlich erkrankten. MICHALKA weist in seiner Erwiderung

darauf hin, daß sowohl durch die Überprüfung im Laboratorium wie in der Praxis die Unschädlichkeit dieses Impfstoffes einwandfrei erwiesen sei und daß die Erkrankungen der vaccinierten Schweine eher durch die besonderen Infektionsmöglichkeiten bedingt sein dürften, wie sie in einem Schweinepestseruminstitut gegeben erscheinen.

Über günstige Erfolge mit einer Formolvaccine berichtet ferner MONTEIRO DA COSTA. Die aus Leber und Milz hergestellte Vaccine, die mit 1% Formol versetzt und 9 Tage bei 37° C gehalten wurde, schützte in Dosen von 5 bis 10 ccm Ferkel, die 25—44 Tage nach der Impfung mit pestkranken Schweinen zusammengebracht wurden vor der Ansteckung, während das Kontrolltier an Schweinepest erkrankte und verendete.

SARNOWIEC berichtet über die Erprobung einer aus Leber, Milz, Nieren und Lymphknoten akut pestkranker Schweine mit einem Zusatz physiologischer Kochsalzlösung 1 : 10 und Formol 0,2—1% hergestellten Vaccine, die einige Stunden geschüttelt und sodann 14—28 Tage im Brutschrank aufbewahrt wurde. Um eine langsame Resorption des subcutan einverleibten Impfstoffes zu erzielen, wurde vor der Injektion noch Ricinusöl hinzugefügt. Der künstlichen Infektion hielten nur die mit den höchsten Dosen geimpften Schweine stand. Bei den übrigen geimpften Tieren wurde lediglich eine Verlängerung der Inkubation beobachtet.

DONATIEN und LESTOQUARD gelang es bei ihren ausgedehnten Versuchen, Schweine mit Formolvirus gegen eine nachträgliche künstliche oder natürliche Pestinfektion wirksam zu immunisieren, doch halten sie dieses Verfahren wegen der langen Zeitdauer bis zum Eintreten einer vollen Immunität für die Praxis nicht geeignet.

HOFFMANN konnte bei Verwendung von Formalinmilzemulsionimpfstoffen eine gewisse Immunität nachweisen, insoferne als 3 Wochen nach der zweiten Impfung die Impfferkel eine künstliche Infektion nach mehrtägiger Krankheit meistens überstanden haben, die nichtgeimpften Tiere dagegen alle erlagen. Dieser Impfstoff gibt in der Dosis von 10—15 ccm den Schweinen zwar eine gewisse Widerstandskraft gegen Schweinepest, doch hält HOFFMANN diese in solchen Gegenden, in denen Schweinepest ständig zu herrschen pflegt, für unzureichend.

ROSSI hält die Schutzimpfung mit Formolvirus für praktisch undurchführbar.

Zusammenfassend kann über die Formolorganvaccine gesagt werden, daß nach den Untersuchungsergebnissen fast sämtlicher Autoren mit wenigen Ausnahmen diesen Impfstoffen ein gewisser, mitunter nicht unbeträchtlicher Schutzwert nicht abgesprochen werden kann. Wenn die Formolvaccinen derzeit auch noch nicht eine ideale Lösung der rein aktiven Immunisierung darstellen, so nehmen sie gleichwohl bei der Bekämpfung der chronischen Ferkelpest heute bereits einen wichtigen Platz ein. Es steht zu hoffen, daß durch Verbesserungen der Herstellungstechnik sich auch der immunisierende Effekt steigern läßt. Daß sie durchaus nicht wertlos und überflüssig sind, zeigen die mehr als zehnjährigen Erfahrungen in Japan.

Andere Wege der Vaccinebereitung beschreiten BENNER, BOYNTON, HUPBAUER und TOMASEC sowie MCBRYDE und COLE.

BENNER stellte nach dem Beispiel von LAIDLAW und DUNKIN bei Hundestaupe eine Vaccine her, die er bei einigen Schweinen mit wechselnden Ergebnissen versuchte. Gleich wie bei Hundestaupe machte es erhebliche Schwierigkeiten, immer eine solide Immunität zu erzeugen.

Besondere Beachtung verdienen die Untersuchungen von BOYNTON, der die Wirksamkeit verschiedener Organextrakte pestkranker Schweine, die durch verschiedene chemische Agentien ihrer Infektiosität beraubt wurden, überprüfte. Er hat als erster das Knochenmark zur Vaccinebereitung herangezogen und damit anscheinend einen vollen Erfolg erzielt. Er verwendet für die Vaccineherstellung in erster Linie die blutbildenden Organe, hauptsächlich Knochenmark, Milz und Lymphknoten, die durch einen Zusatz von 1,5—5% Eukalyptusöl und eine $1^1/_2$—2monatige Aufbewahrung im Eisschrank avirulent gemacht werden. Bei intraabdominaler Anwendung des Impfstoffes genügt eine Injektion, bei intramuskulärer Verabreichung sind zwei Injektionen in 8—14tägigem Zwischenraum erforderlich. Die Kontrollinfektion mit Virusblut wurde in allen jenen Fällen mehr oder weniger reaktionslos überstanden, in denen der Impfstoff Knochenmark enthalten hatte. Wenn letzteres fehlte, war die Wirksamkeit weniger gut. Eine Gefahr der Übertragung der Schweinepest auf unbehandelte Schweine besteht nach BOYTONS Beobachtungen nicht.

HUPBAUER und TOMASEC verwendeten als Impfstoff eine durch Gaze filtrierte Suspension der Milz, Leber und des Knochenmarkes, die sie in verschiedenen Mengenverhältnissen mit einer Saponinlösung versetzten. In allen Versuchen erkrankten die Tiere an Schweinepest und ein Großteil davon verendete. Die auf die geschilderte Weise hergestellte Vaccine erwies sich demnach als unbrauchbar zur Immunisierung gegen Schweinepest.

Negative Ergebnisse mit einem saponisierten Virus hat auch nach einer Mitteilung von LEPOS A. STEINER in Spanien erzielt.

In letzter Zeit haben MCBRYDE und COLE nach verschiedenen Methoden durch Zusatz von Krystallviolett Schweinepestvaccinen hergestellt und bei 271 Schweinen erprobt. Bei der künstlichen subcutanen Infektion mit Pestvirus erkrankten und verendeten nur 5 Tiere (2%), während 266 Tiere (98%) vollkommen gesund blieben. Bei 9% der vaccinierten Tiere trat im Gefolge der Virusinfektion eine leichte Reaktion auf. 4—8 Tage nach der Viruseinverleibung trat bei diesen Tieren eine vorübergehende schlechte Futteraufnahme ein, doch trat nach 2—3 weiteren Tagen wieder der normale Zustand ein. Versuche größeren Umfanges in der Praxis sind im Gange. Es hat den Anschein, daß sich die volle Immunität erst 2—3 Wochen nach der Vaccination einstellt und daß sie zumindest 6 Monate andauert. Die Vaccine behält, kühl aufbewahrt, ungefähr 14 Monate ihre Wirksamkeit. Aus Beobachtungen schließen die Autoren, daß durch gleichzeitige oder 7 Tage später vorgenommene Serumimpfung die antigene Wirksamkeit der Vaccine geschädigt wird.

Nachprüfungen dieser Vaccinationsmethode sind noch nicht erfolgt, so daß ein abschließendes Urteil hierüber noch nicht abgegeben werden kann.

Von allen bisherigen Versuchen zur Herstellung von Vaccinen zur aktiven Immunisierung gegen Virusinfektionskrankheiten scheinen die mit Formol versetzten Vaccinen noch die größte Aussicht auf Erfolg zu bieten. Über die Wirkungsweise dieser Vaccinen bestehen derzeit zwei grundsätzlich verschiedene Ansichten.

Dörr (zitiert nach Hecke) erwähnt, daß sich die Formolverfahren zur Vaccinenherstellung an die von Löwenstein und Ramon entdeckten und ausgearbeiteten Verfahren mit Bakterientoxinen anlehnen, bei welchen durch Formalinbehandlung die nicht mehr pathogenen, aber noch immunisierenden „Anatoxine" entstehen.

Hecke gibt hierfür folgende Erklärung: „Alle zur Vaccinebereitung herangezogenen Virusmaterialien enthalten Eiweiß. Formalin bringt Eiweiß zur Gerinnung. Das Virus wird dadurch in einen Gerinnungsmantel eingeschlossen und gegen äußere zerstörende Einwirkungen geschützt. Die Wirkung derartiger Vaccinen kann man sich dann zwanglos so vorstellen, daß aus dem Gerinnsel nach Einverleibung in den Tierkörper bei einer sehr langsamen Resorption derselben nur minimale Virusmengen frei und wirksam werden, so daß diese kleinsten Mengen im Körper unschädlich gemacht werden, bevor es zur Ausbildung der Krankheitserscheinungen kommen kann. Die aber durch den andauernden Nachschub immer nur frei werdenden Virusmengen scheinen dabei zu genügen, um die Antikörperbildung anzuregen."

8. Indikationen für die einzelnen Arten der Impfungen.

Nach dem derzeitigen Stande unseres Wissens ist angezeigt

I. Die reine Serumimpfung: 1. als *Schutz*impfung für Schweine, die auf Transporte, auf Märkte oder Ausstellungen gebracht werden sollen, am besten vor Verlassen des Ursprungsgehöftes.

2. Als *Not*impfung: a) für frisch verseuchte Bestände mit einer Initialmorbidität unter 5%, wenn eine strenge Absonderung und gesonderte Wartung der fiebernden und fieberfreien Schweine unter gleichzeitiger und wiederholter Desinfektion der Stallungen durchführbar ist; b) für schlachtreife Mastschweine in simultangeimpften Beständen.

3. Als *Heil*impfung (2—3 ccm Serum je Kilogramm Körpergewicht): a) für fieberhaft erkrankte Ferkel und Läuferschweine, sofern sie unverminderte Freßlust aufweisen und von den notgeimpften gesunden Schweinen streng abgesondert werden können (eigener Stall und eigener Wärter!); b) für fieberhaft erkrankte wertvolle Zuchtschweine in verseuchten Beständen unter den gleichen Vorsichtsmaßregeln.

II. Die Simultanimpfung 1. als *Schutz*impfung: a) in Schweinemästereien, die infolge des häufigen Wechsels der Schweine einer größeren Infektionsgefahr ausgesetzt sind; b) für neugeborene Ferkel in schweinepestimmunen Zuchtbeständen; c) für Bestände in der Umgebung eines Pestherdes (Ringimpfung), wobei möglichst alle Schweinehaltungen einer verseuchten Gemeinde erfaßt werden sollen, zur Verhütung weiterer Ausbreitung und zur möglichst raschen Tilgung des Seuchenganges.

2. Als *Not*impfung: für gesunde, fieberfreie bzw. fiebernde Tiere mit unverminderter Freßlust in verseuchten Beständen ohne Rücksicht auf den Verseuchungsgrad des Bestandes.

III. Die Vaccineimpfung: 1. als Schutzimpfung für Saugferkel in mit Schweinepest chronisch verseuchten Zuchtbeständen.

2. Als Schutzimpfung für Läuferschweine in Schweinemästereien, wenn die Mastreife der Schweine in längstens 4 Monaten erreicht werden kann.

Literatur.

BANIKOFF, A. A. u. W. A. NAUMOFF: Zur Differentialdiagnose der Schweinepest. Arb. staatl. Vet.inst. Wjatka (UdSSR.) **1** (1934). Ref. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1935 I**, 665.

BEDERKE, O., W. A. JAKOWLEW u. N. M. BORODIN: Impfungen und Impfversuche gegen die Schweinepest im Nordkaukasus. Zur Frage der Impfmethoden und Ferkelimpfungen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1930 I**, 257.

BELLER, K.: Der Stand der Tierseuchenbekämpfung in den Vereinigten Staaten von Amerika und in Kanada. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1932**.

— Zur Frage des Vorkommens von Virusträgern und Virusausscheidern bei der experimentellen Schweinepest. Zbl. Bakter. I Ref. **108**, 334 (1933).

— u. G. BIERMANN: Untersuchungen über das Vorkommen von Virusträgern und Virusausscheidern bei Schweinepest. Z. Inf.krkh. Haustiere **44**, 146 (1933).

— u. E. HENNINGER: Über das Vorkommen und die Differenzierung von Bakterien der Paratyphusgruppe bei der Viruspest der Schweine. Zbl. Bakter. I Orig. **144**, 493.

BENDINGER: Zur histologischen Diagnostik der Schweinepest. Tierärztl. Rdsch. **1934**, 499.

BENNER, J. W.: Die Immunisierung junger Schweine gegen die Pest. J. amer. vet. med. Assoc. **64**, Nr 4 (1924).

— Hog cholera in the young pig. J. amer. vet. med. Assoc. **73**, 39 (1928).

— Experiments on immunizing young pigs against hogcholera. Cornell Veterinarian **20**, 159 (1930).

— Cornell Veterinarian **21**, 1 (1931).

— Hog cholera problems. Cornell Veterinarian **22**, 98 (1932).

BOYNTON, W. H.: A tissue vaccine for hogcholera. J. amer. vet. med. Assoc. **83**, 747 (1933).

Bundesministerium für Land- und Forstwirtschaft in Wien. Erlaß vom 29. Februar 1932 Zl. 10.643 — Vt. V. betreffend Schweinepest im politischen Bezirke Neusiedl a. See.

BURT, J. H.: Studies in hogcholera immunity. J. amer. vet. med. Assoc. **84**, 91 (1934).

BUZNA, D. v.: Kommen Zelleinschlüsse bei Schweinepest vor. Állat. Làp. (ung.) **57**, 127 (1934).

— Die Feststellung der Schweinepest mit Hilfe der Präcipitationsmethode nach ZUWERKALOW-KUTSCHERENKO. Állat. Làp. (ung.) **59**, 128 (1936).

CAIN, C. B. and O. SEIFRIED: Histologisch studies on hogcholera. J. amer. vet. med. Assoc. **80**, 225 (1932).

COSTA, MONTEIRO DA: Einige Versuche über aktive Immunisierung gegen Schweinepest. Arch. Inst. Bact. Camara Pestana **7**, 97 (1933).

DAVID, W.: Beitrag zur Frage der Virusträger bei Schweinepest. Tierärztl. Rdsch. **38**, Nr 42 (1932).

— u. MAX SCHWARZ: Untersuchungen über Virusschweinepest. Arch. Tierheilk. **62**, 315 (1930).

DETRE, L.: Zur Frage der Nachimpfung bei der Anwendung der Simultanmethode gegen die Schweinepest. Allategészégügy (ung.) **9**, 61 (1929).

— Ungelöste Fragen im Bereiche der Schweinepest. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1930**, 97.

— Über einige aktuelle Fragen der Schweinepestbekämpfung. [Zugleich Bemerkungen über die im Arch. Tierheilk. **63** (1931) erschienene Arbeit von MICHALKA über die Simultanimpfung.] Arch. Tierheilk. **65**, 179 (1932).

DIDE, M.: Contribution àl'étude de la peste porcine. Rev. vét. **82**, 241 (1930).

DOBNIG, J. u. J. PETRUSIC: Savremeno Suzbijanje svinjske kuge. Veterinarsky Glasnik **1933**, 5.

DONATIEN, A. et F. LESTOQUARD: Recherches sur l'immunisation contre la peste porcine. Ann. Inst. Pasteur **1929**, 1560.

— — Recherches sur l'immunisation contre la peste porcine. Resultats obtenus. Bull. Acad. vét. France **3**, 118 (1930).

— — La peste porcine. Observations et recherches effectuées à l'institut d'Algérie. Arch. Inst. Pasteur Algérie **9**, 254 (1931).

— — Die Hautreaktion bei Schweinepest. Bull. Acad. vét. France 8, 325 (1935).

DORSET, M.: Schweinepest (Diagnose und Impfung). 11. internat. tierärztl. Kongr. 1930.

— and S. S. BUCKLEY: Die Immunisierung junger Ferkel gegen Pest. Proc. U. S. Live Stock Sanit. Assoc., Dez. **1925**.

Dorset, M., C. N. McBryde, W. B. Niles and J. H. Rietz: Investigations concerning the sources and channels of infection in hogcholera. J. agricult. Res. **18**, 101 (1918).
Eberbeck, E.: Zur Pathologie der Virusschweinepest. Arch. Tierheilk. **63**, 371 (1931).
Fekete, L.: Über bemerkenswerte, unter lyssaähnlichen Symptomen verlaufende Fälle von akuter Schweinepest. Z. Inf.krkh. Haustiere **32**, 63 (1927).
Flückiger, G.: Die Immuntherapie der Virusschweinepest. Schweiz. Arch. Tierheilk. **77**, 349 (1935).
Futamura, M. H.: Étude sur les vaccins contre la peste porcine au Japon et résultats des expériences dans la pratique. Office International des Épizooties. R. 53, 1935.
Ganslmayer: Mitteilungen aus dem Predovic A. G. Seruminstitut, Nr. 1—9. 1932/33.
Geiger, W.: Die sanitätspolizeiliche Bedeutung der Virusschweinepest. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1927 I**, 813.
— Beiträge zur Immunität und Immunisierung von Saugferkeln immuner Mütter gegen Virusschweinepest. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1929 I**, 369.
— Erfahrungen bei der staatlichen Prüfung deutschen Immunserums gegen Virusschweinepest. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1929 I**, 756.
— Schweinepest (Diagnose und Impfung). 11. internat. tierärztl. Kongr. 1930.
— Die Vaccination bei Virusschweinepest. Arch. Tierheilk. **68**, 420 (1935).
— Neuere Ergebnisse bei der Diagnose und Bekämpfung der Schweinepest. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1936 II**, 865.
Glässer: Zum Stande der Schweinepest in Deutschland. Dtsch. tierärztl. Wschr. **41**, 289 (1933).
Gräub, E.: Die Impfungen gegen die Schweinepest. Schweiz. Arch. Tierheilk. **74**, 574.
Guetz: Bericht auf der 8. Tagung des Komitees des Internationalen Tierseuchenamtes. Berl. tierärztl. Wschr. **51**, 556 (1935).
Günther, D.: Zur Frage, ob und gegebenenfalls wie eine sichere Diagnose der Schweineseuche möglich ist. Tierärztl. Rdsch. **41**, 627 (1935).
Haidinger, H.: Über die Verwertbarkeit der histopathologischen Veränderungen der Nieren zur Schweinepestdiagnose. Vet. med. Inaug.-Diss. Wien 1936.
Hayes, Fred M.: The application of the formol test to the diagnosis of hogcholera. Zbl. Bakter. I Orig. **119**, 336 (1931).
Hecke, Friedrich: Die künstliche Vermehrung des Schweinepestvirus mittels Gewebekulturen. Zbl. Bakter. **126**, 517 (1932).
— Das Virusproblem bei Maul- und Klauenseuche. Z. Inf.krkh. Haustiere **50**, 251 (1937).
Hegyeli, Z.: Ist bei der Simultanimpfung gegen die Schweinepest eine Nachimpfung mit Virus allein überflüssig und gefährlich? Állat. Làp. (ung.) **52**, 81 (1929).
— Neuere Ergebnisse der Simultanimpfungen gegen die Schweinepest. Allat. Làp. (ung.) **54**, 53 (1931).
— Über Virusträger bei der Schweinepest nach Durchseuchung und Simultanimpfung. Arch. Tierheilk. **65**, 448 (1932).
— Lehetnek-e virushordózok az átvészelt és szimultan ojtott sertések és ha igen, meddig? Állat. Làp. (ung.) **1932**, 9.
— Sensibilisierungsversuche mit Schweinepestvirus. Állat. Làp. (ung.) **67**, 315 (1934).
— Kann die Schweinepest durch simultan geimpfte Schweine weitergeschleppt werden? Állat. Làp. (ung.) **58**, 55 (1935).
Hell, H.: Postvaccination problems in swine. J. amer. vet. med. Assoc. **79**, 763 (1931).
Hirt, G.: Beiträge zur Einheitlichkeit des Typs des Schweinepestvirus. Állat. Làp. (ung.) **56** (1933).
Hoffmann, F.: Versuche mit Formalinvirus bei Schweinepest. Állat. Làp. (ung.) **57**, 331 (1934).
— Taugt die Intracutanprobe nach Sarnowiec oder die Präzipitation nach Zuwerkalow-Kutscherenko zur Feststellung der Schweinepest? Állat. Làp. (ung.) **59**, 107.
Hupbauer, A.: Zur Frage der Pluralität des Schweinepestvirus. Z. Inf.krkh. Haustiere **45**, 294 (1934).
— Zur Frage der Immunität und Immunisierung von Saugferkeln gegen Virusschweinepest. Wien. tierärztl. Mschr. **12**, 229 (1935).
— u. J. Tomasec: Vakzinationsversuche gegen Schweinepest mit saponisiertem Virus. Veterinarski Arch. **6**, 369 (1936).

HUTYRA: Verh. 11. internat. tierärztl. Kongr. **1** (1931).
JACKSON, R. et D. A. E. CABOT: La résistance du virus de la peste porcine. Bull. mens. Off. internat. Épizooties **3**, 753 (1930).
JANKAUSKAS, ST.: Die Schweinepest und ihre Bekämpfung in Litauen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1932 II**, 1.
KENDA, J.: Nove smernice za titraci ju seruma protiv svinjske kuge. Veterinarsky Arch. Knj. **2** (1932).
KÖBE, K.: WEIL-FELIX-Reaktion bei Schweinepest. Dtsch. tierärztl. Wschr. **41**, 241 (1933).
KÖVES, J.: Über die Simultanimpfung bei der Schweinepest. Állat. Làp. (ung.) **1926**, 24.
— Gibt es mehrere Arten von Schweinepestvirus in Ungarn? Állat. Làp. (ung.) **53**, 113 (1930).
KOLLONAY, A.: Versuche zur Immunisierung von Saugferkeln immuner Mütter mit Schweinepestvirus. Állat. Làp. **57**, 4 (1934).
KRASSOW, W. M.: Anwendung der Präzipitationsreaktion zur Diagnostik der Virusschweinepest. Arch. Tierheilk. **70**, 237 (1936).
KRÜGER, H.: Die Bekämpfung der Schweinepest auf Grund neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Berl. tierärztl. Wschr. **1932 I**, 493.
— Untersuchungen zur experimentellen Feststellung der Schweinepest. 1. Paragglutination, 2. Übertragungsversuche auf Meerschweinchen. Z. Inf.krkh. Haustiere **45**, 210 (1933).
KUTSCHERENKO, J. J.: Zur Serodiagnostik der Virusschweinepest. Z. Inf.krkh. Haustiere **49**, 246 (1936).
LANGE et ROGER: Application d'une nouvelle Méthode de diagnistic de peste porcine (Méthode SARNOWIEC). Rec. Méd. vét. exot. **111**, 21 (1935).
LAUMEN, H.: Untersuchungen über die Lokalisation des Entzündungsprozesses im Gehirn bei Schweinepest. Inaug.-Diss. Hannover 1932.
LOPEZ SANCHEZ, E.: Estudios sobre la peste porcina. Rev. Hig. y San., Perurias **15**, 556 (1925).
LÜHRS: Die Bekämpfung der Schweinepest in Oldenburg. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1931 II**, 290.
LÜTTSCHWAGER: Zur histologischen Diagnose der Virusschweinepest. Arch. Tierheilk. **64**, 236 (1931).
MC BRYDE, C. N.: Anemia in relation to vaccination shock in young pigs. N. amer. Veterinarian **14**, 13 (1933).
— Die Persistenz des Schweinepestvirus im Körper des Schweines nach simultaner Impfung. J. amer. vet. med. Assoc. **84**, 420 (1934).
— and C. G. COLE: Krystall-Violett-Vakzine zum Schutze gegen Schweinepest. J. amer. vet. med. Assoc. **89**, 652 (1936).
MANNINGER: Ist die Komplementbindung zur Untersuchung von Schweineseren geeignet? Arch. Tierheilk. **50**, 157 (1924).
— u. J. CZONTOS: Über den Virusgehalt der Lymphknoten von Schweinen nach der Anstellung mit Schweinepestvirus. Arch. Tierheilk. **65**, 105 (1932).
— — Über die Empfänglichkeit von Ferkeln immuner Mütter für das Schweinepestvirus. Arch. Tierheilk. **67**, 239 (1934).
— u. S. v. LÁSZLÓ: Weitere Untersuchung über die Infektiosität von Schweinen nach der Ansteckung mit Schweinepestvirus. Arch. Tierheilk. **65**, 440 (1932).
— — Ujabb viszgálatok a sertéspestis virusàval fertözölt állátok fertözöképességeröl. Állat. Làp. (ung.) **9**, 135 (1932).
MICHALKA, J.: Die Schweinepest in Österreich im Jahre 1929. Wien. tierärztl. Mschr. **17**, 493 (1930).
— Über die Auswirkungen der Simultanimpfung gegen Schweinepest in Zucht- und Mastbeständen. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Virusträger bei der Schweinepest. Arch. Tierheilk. **63**, 529 (1931).
— Kritische Bemerkungen zu der Arbeit von DETRE: Über einige aktuelle Fragen der Schweinepestbekämpfung. Arch. Tierheilk. **65**, 185 (1932).
— Die Schweinepest in Österreich in den Jahren 1930—1932. Wien. tierärztl. Mschr. **20**, 380 (1933).
— Die bisherigen Erfahrungen mit der Vakzination gegen Schweinepest. Wien. tierärztl. Mschr. **20**, 849 (1933).

MICHALKA, J.: Beitrag zur Wertbestimmung des Schweinepestimmunserums. Wien. tierärztl. Mschr. **21**, 161 (1934).
— Schweinepest (aktive Immunsierung). Wien. tierärztl. Mschr. **22**, 33 (1935).
— Die Ergebnisse der Vaccination bei Schweinepest in Österreich. Arch. Tierheilk. **69**, 145 (1935).
— Die Ergebnisse der Schweinepestbekämpfung durch Simultanimpfungen mit erhöhten Serumdosen in Österreich in den Jahren 1931 bis 1934. Wien. tierärztl. Mschr. **22**, 449 (1935).
— Einfluß des Vitaminmangels auf den Krankheitsverlauf bei Schweinepest. Wien. tierärztl. Wschr. **23**, 430 (1936).
MIESSNER, H.: Wissenschaft und Wirtschaft in der Sowjetunion. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1933 I**, 225.
— u. W. GEIGER: Die staatliche Prüfung des Virusschweinepestserums. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1926 II**, 325.
MOHLER: Regulationsgoverning the preparation, sale, barter, exchange, siphment and importation of viruses, serums, toxins and analogous products intended for use in treatment fo domestic animals, 1922.
MÜLLER, J.: Über das Wesen der Lipoidbindungsreaktion nach MEINICKE und ihre praktische Verwendbarkeit zur Diagnose der Virusschweinepest. Inaug.-Diss. Hannover. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1924 II**, 464.
MÜSSEMEIER: Bull mens. Off. internat. Épizooties **3** (1930).
NIEBERLE, K.: Über das Wesen und die diagnostische Bedeutung der Lymphknotenveränderungen bei der akuten Schweinepest. Berl. tierärztl. Wschr. **1930 II**, 717.
NUSSHAG, W.: Über das Wesen der Aufzuchtkrankheiten des Schweines. Berl. tierärztl. Wschr. **1930 II**, 113.
— Über das Wesen der sog. enzootischen Leberentzündung der Ferkel. Arch. Tierheilk. **61**, 1 (1930).
— Verh. 11. internat. tierärztl. Kongr. **3** (1931).
— u. PAUL SIMON: Über den Verlauf der Schweinepest in ungeimpften und geimpften Beständen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1930 I**, 81.
PANISSET, L.: Idées actuelles sur les maladies rouges du porc. La peste porcine, Diagnostic, Prévention. Rec. Méd. vét. exot. **107**, 713 (1931).
PFEILER, W. u. R. STANDFUSS: Über Versuche zur Schutzimpfung gegen Schweinepest mit sensibilisiertem Virus. Z. Immun.forsch. Orig. **25**, 184 (1916).
PICKENS, REED, WELSH and POELMA: Die Empfänglichkeit der Saugferkel gegen Virusschweinepest. Cornell Veterinarian **18**, 305 (1928).
— — — — The susceptilaty of weaned pigs to hogcholera. Cornell Veterinarian **19**, 17 (1929).
POWLEY, J. O.: Swine fever and enteritis in young pigs. Vet. Rec. **1933**.
PRINZ, K.: Ein Beitrag zur Simultanimpfung gegen Schweinepest (Auswirkung auf die Nachzucht und Dauer der Immunität). Inaug.-Diss. Wien 1932.
PRÖSCHOLDT: Über das derzeitige Auftreten der Schweinepest. Arch. Tierheilk. **57**, 113 (1928).
Résultats obtenus en Tschéchoslovaquic avre l'inoculation du formolé contre la peste porcine. Bull. mens. Off. internat. Epizooties **9**, 47 (1934).
RÖHRER, H.: Histologische Untersuchungen bei Schweinepest. I. Mitt. Lymphknotenveränderungen in akuten Fällen. II. Mitt. Veränderungen im Zentralnervensystem in akuten Fällen. Arch. Tierheilk. **62**, 345, 439 (1931). III. Mitt. Veränderungen der Milz in akuten Fällen unter besonderer Berücksichtigung der Milzinfarkte. Arch. Tierheilk. **64**, 125 (1932).
— Pathologisch-anatomische und histologische Studien bei akuter Schweinepest, insbesondere an Leber und Nieren. Virchows Arch. **284**, 203 (1932).
— Zur pathologisch-anatomischen Diagnose der akuten Schweinepest. Mitt. Ver. bad. Tierärzte **33**, 25 (1933).
— Zur histologischen Diagnose der Schweinepest. Mitt. Ver. bad. Tierärzte **33**, 33 (1933).
— u. A. GRAF: Die Bedeutung des „selbständigen encephalitischen Symptomenkomplexes" für die histologische Diagnose der chronischen Schweinepest. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1934 I**, 637.

ROHONYI, NIKOLAUS: Der Schutz der Saugferkel gegen Schweinepest. Berl. tierärztl. Wschr. **46**, 780 (1930).

ROSSI, P.: La peste porcine en France. Son traitement par la sérotherapie spezifique. Rev. gén. Méd. vét. **1930**, 1.

RUPPERT, F.: Über Virulenzschwankungen des Virus der Schweinepest. MIESSNER-Festschrift. S. 167. 1933.

SÁLYI, J.: Die histologischen Veränderungen im zentralen Nervensystem und in den Lymphknoten bei der Schweinepest und beim Paratyphus der Ferkel. Arch. Tierheilk. **68**, 250 (1934).

SARNOWIEC, W.: Eine neue diagnostische Methode für Krankheiten, die durch ein Ultravirus verursacht werden; ihre besondere Anwendung bei Schweinepest. Bull. Acad. vét. France **6**, 322 (1933).

— Nouveaux essais d'immuniastion contre la peste porcine. C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 612 (1933).

— Eine neue Methode zur Diagnose der durch Virus hervorgerufenen Krankheiten; ihre Anwendung bei der Feststellung der Schweinepest. Bull. Acad. vét. France **7**, 147 (1934).

SCHERN u. STANGE: Über Schweinepest und ihre Bekämpfung in Nordamerika. Z. Inf.krkh. Haustiere **16**, 27 (1914).

SCHMIDINGER, A.: Erfahrungen gelegentlich eines größeren Schweinepestseuchenganges. Wien. tierärztl. Mschr. **16**, 348 (1929).

SCHMIEDHOFFER, J.: Über die Simultan-Schweinepestimpfungen mit besonderer Berücksichtigung der Impfung von Absatzferkeln. Állat. Làp. (ung.) **1930**, 71.

SCHNEIDER, L.: Verhalten der neugeborenen Saugferkel immuner und hyperimmunisierter Schweine gegen künstliche Infektion mit Schweinepestvirus. (Ung.). Közl. összeh. élet-és kórt. köreböl **17**, K., H. 5/6.

— Das Simultanimpfen gegen Schweinepest bei Saugferkeln durchseuchter Sauen. Állat. Làp. (ung.) **55**, 19 (1932).

SEIFRIED, O.: Histological studies on hogcholera. I. Lesions in the central nervous system. II. Lesions of the vascular system. III. Lesions in the various organs. J. of exper. Med. **53**, 277 (1931); **56**, 345, 351 (1932).

— Die Ausbreitung der „encephalitischen Reaktion" bei Schweinepest und deren Beziehungen zur Hundestaupeencephalitis. Arch. Tierheilk. **54**, 432 (1932).

— Zur Histologie und histologischen Diagnostik der Virusschweinepest. Münch. tierärztl. Wschr. **1932 II**, 244.

— Newer investigations on the histopathology of hogcholera. Vet. J. 88, 471 (1932).

— Neuere Forschungsergebnisse auf dem Gebiete der Histopathologie, Pathogenese und Diagnostik der Schweinepest. Tierärztl. Rdsch. **42** (1936).

— u. H. HERBSTREITH: Zur Frage der diagnostischen Bedeutung der Lymphknotenveränderungen bei akuter Schweinepest. Berl. tierärztl. Wschr. **1934 II**, 230.

STEINER, A.: Bericht über die neunte Tagung des Komitees des Internationalen Tierseuchenamtes, Paris 1934. Berl. tierärztl. Wschr. **1936 II**, 353.

TISCHHAUER, L. A.: Serum shock in young pigs. N. amer. Veterinarian **16**, 38 (1935).

TOMÀSCHEW: Immunisierung der Ferkel gegen Schweinepest durch Schweinepestvirus. Prakt. weterinarja **1932**, 18.

UHLENHUTH, P.: Experimentelle Untersuchungen über die Schweinepest. Zbl. Bakter. **64**, 151 (1912).

— H. MIESSNER u. W. GEIGER: Virusschweinepest. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl. Bd. 9. 1928.

— — — Der Tierversuch bei Virusschweinepest. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1933 II**, 97.

— — — Diagnostische Untersuchungen bei Virusschweinepest. Arch. Tierheilk. **66**, 97 (1933).

— — — Dauerausscheider bei Virusschweinepest. Arch. Tierheilk. **66**, 275 (1933).

— — — Simultanimpfung gegen Virusschweinepest mit bestandseigenem Virus. Arch. Tierheilk. **66**, 403 (1933).

Verlautbarung, amtliche, des tschechoslowakischen Landwirtschaftsministeriums Zl. 27,770

— VII. D vom 14. März 1934 betreffend „Übersicht über die bisher durch die Impfung mit formolisierter Schweinepestvakzine in der C.S.R. erzielten Ergebnisse."

WALDMANN, O.: Le diagnostic de la peste porcine. Bull. mens. Off. internat. Épizooties **3**, 737 (1930).

WALKER, JAMES: East African swine fewer. Inaug.-Diss. Zürich 1933.

WALLA, H.: Beitrag zur Bekämpfung der chronischen Schweinepest der Ferkel durch Impfung mit einer Schweinepestvakzine. Inaug.-Diss. Wien 1935.

WATZKE, F.: Schweinepest im politischen Bezirke Klagenfurt. Impfergebnis 1929. Bericht an das Bundesministerium für Land- und Forstwirtschaft in Wien.

WIEMANN: Preußische Jahresveterinärberichte 1929 und 1930.

ZELLER, H. u. K. BELLER: Erfahrungen bei der staatlichen Prüfung ausländischen Schweinepestserums. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1928 I**, 827.

ZOFIEVSKY, V.: Die Erzeugung des Schweinepestserums. Zvěrolik. Obzor. **1932**, 332.

— Theoretische und praktische Beiträge zur Serumbehandlung der Schweinepest. Zvěrolek. obzor. **26**, 1 (1933).

— Eine Studie über die Titerhöhe des Schweinepestserums. Jugosl. Vet. Glasnik **14**, 101 (1934).

ZUWERKALOW, D. u. J. KUTSCHERENKO: Serodiagnostik bei Schweinepest. (Präzipitationsreaktion). Arch. Tierheilk. **68**, 442 (1935).

IV. Die experimentellen Grundlagen der Erkennung und Behandlung der allergischen Krankheiten[1].

Von

PAUL KALLÓS und LISELOTTE KALLÓS-DEFFNER-Uppsala.

Mit 8 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

I. Einleitung 178
II. Die Gestaltung des Allergiebegriffes und seine Wandlungen 179
1. Die Entdeckung der Anaphylaxie 179
2. Die Entdeckung der Allergie 182
3. Der weitere Ausbau der Anaphylaxieforschung 186
4. Die Entdeckung der passiven Anaphylaxie 188
5. Die Vererbung der Anaphylaxie 192
6. Über den Sitz der Antikörper im anaphylaktischen Organismus 193
III. Antigene, Antikörper, Spezifizität, Wege der Allergisierung 198
1. Vorbemerkungen 198
2. Antigene und Spezifizität 199
3. Antikörper 205
4. Wege der Allergisierung 207
5. Ist zur Erwerbung der Allergie eine besondere Disposition notwendig? . . . 209
IV. Zustandekommen und Morphologie der anaphylaktischen Krankheitssymptome 211
1. Die Histamin- und die Membranhypothese 211
2. Zur Morphologie der anaphylaktischen Krankheitssymptome 214
V. Die „Idiosynkrasien" 224
1. Vorbemerkungen 224
2. Die Beurteilung des Systems von COCA 228
3. Das experimentelle Asthma bronchale 241
4. Die Entstehung der Allergie beim Menschen und die Lokalisationsbedingungen allergischer Manifestationen 266
5. Die spezifische und unspezifische Beeinflussung der Anaphylaxie als Grundlage der Therapie allergischer Krankheiten 271
VI. Schlußwort 282
Literatur 283

I. Einleitung.

„Hypothesen sind Gerüste, die man vor dem Gebäude aufführt, und die man abträgt, wenn das Gebäude fertig ist; sie sind dem Arbeiter unentbehrlich; nur muß er das Gerüste nicht für das Gebäude ansehen".
(GOETHE).

Seit der Entdeckung der Anaphylaxie durch RICHET und seit Aufstellung des Begriffes der Allergie durch PIRQUET ist die Literatur über die sogenannten „allergischen Krankheiten" ins Unermeßliche angewachsen. Wir glauben, daß

[1] Aus der Medizinischen Klinik am Königlichen Akad. Krankenhaus zu Uppsala. Den Herren Professoren G. BERGMARK und R. FÅHRAEUS zugeeignet in Dankbarkeit und Verehrung.

dabei die experimentellen Grundlagen der Allergieforschung, die unseres Erachtens maßgebend sein sollten, nicht immer genügende Berücksichtigung gefunden haben, vielmehr wurde die Allergie, und das gewiß nicht im Sinne von PIRQUET, bei vielen zu einer Modesache. Daß in dieser großen Literatur die Mahnung von GOETHE, die wir vorangestellt haben, sehr oft nicht befolgt wurde, ist eine natürliche Folge der unkritischen Erweiterung und Anwendung des Allergiebegriffes. Wir möchten das, was experimentell begründet erscheint und mit der exakten Beobachtung am Krankenbett und Sektionstisch zwanglos in Beziehung gebracht werden kann, versuchen herauszustellen, um die teilweise verlorengegangenen oder wenigstens vergessenen Grundlagen wiederzugewinnen. Dabei stützen wir uns auf langjährige Literaturstudien einerseits und andererseits auf eigene, experimentelle Arbeiten über das Allergiegebiet, mit denen wir die erwähnten Grundlagen zu erweitern trachteten. Bei der Heranziehung der Literatur mußte eine Auswahl getroffen werden, wobei nur Veröffentlichungen Berücksichtigung finden konnten, die mit unserer Zielsetzung einen direkten Zusammenhang besitzen. Wir werden nicht darauf verzichten können, gegen manche Ansichten zu polemisieren. Wir möchten aber betonen, daß dies im Sinne des unvergeßlichen Meisters PAUL EHRLICH geschehen soll, der die Ansicht vertrat, daß „nichts ja einer wissenschaftlichen Frage mehr nützen kann, als wenn Meinungsverschiedenheiten auftauchen, welche auf Grund experimenteller Forschung zu kritischer Beleuchtung und zu weiterer Vertiefung des Gegenstandes führen".

II. Die Gestaltung des Allergiebegriffes und seine Wandlungen.

1. Die Entdeckung der Anaphylaxie.

Die Geschichte der Anaphylaxieforschung an dieser Stelle zu schildern erübrigt sich, da sie vor allem in den grundlegenden Darstellungen und kritischen Abhandlungen von DOERR (1—6), außerdem bei ARTHUS, BRAY, MAAS, OTTO, PIRQUET (1), PIRQUET und SCHICK (3), RICHET, SCHITTENHELM (1), ferner WOLFF-EISNER ausführlich abgehandelt ist. Wir wollen uns vielmehr auf die Darstellung einiger grundlegender Tatsachen beschränken, die mit der Begriffsbildung in unmittelbarer Beziehung stehen.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts stand die medizinische Forschung stark unter dem Eindruck der erfolgreichen Entwicklung der Forschungen über die Infektionskrankheiten, die zu dieser Zeit einerseits insbesondere durch die Entdeckungen von R. KOCH in ätiologischer Richtung, andererseits durch Beobachtungen und Entdeckungen über die Reaktionen des infizierten Organismus in immunbiologischer Richtung (v. BEHRING, P. EHRLICH, RICHET u. a.) mächtige Fortschritte gemacht haben.

In diese Zeit fielen Untersuchungen von RICHET über verschiedene Toxine, wobei er versucht hat, Hunde gegen diese Toxine zu immunisieren, und zwar auf die Weise, daß er erst subletale Dosen parenteral zugeführt hat und dann in einem späteren Zeitpunkt die Verträglichkeit größerer Dosen geprüft hat. Außerdem wurden Hunde, die zur Bestimmung der tödlichen Giftdosis mit einem der untersuchten Toxine gespritzt worden waren und die Intoxikation überstanden hatten, nach ihrer Erholung in einem späteren Zeitpunkt erneut mit demselben Toxin behandelt. Bei diesen Untersuchungen haben RICHET

und seine Mitarbeiter eigenartige Phänomene bei der Wiedereinspritzung der Toxine beobachtet, die RICHET wie folgt schildert:

„Während einer Reise auf der Yacht des Fürsten Albert von Monaco wurde P. PORTIER und mir von dem Fürsten und G. RICHARD der Vorschlag gemacht, die toxischen Eigenschaften der Physalien zu studieren, die sich in der Südsee finden. Darauf machten wir auf der Yacht des Fürsten einige Versuche, welche bewiesen, daß der wäßrige oder Glycerinextrakt der Fangfäden der Physalien auf Enten und Kaninchen außerordentlich toxisch wirkt. Nach Frankreich zurückgekehrt und außerstande, mir Physalien zu verschaffen, dachte ich vergleichshalber die Tentakeln der Aktinien zu untersuchen (Coelenteraten, welche in gewisser Beziehung den Physalien nahestehen und die man sich im Überfluß verschaffen kann). Dank der Liebenswürdigkeit von Y. DELAGE konnte ich eine große Anzahl von Aktinien aus Roscoff erhalten; die Tentakeln wurden scharf am Körperrand abgeschnitten und in Glycerin eingelegt. So war es möglich, in Paris mehrere Liter einer stark toxisch wirkenden Flüssigkeit zu erhalten, da das Glycerin die aktiven Substanzen der Aktiniententakeln gelöst hatte.

Bei dem Versuche, den toxischen Gehalt dieser Flüssigkeit zu bestimmen, sahen wir sofort, daß man *mehrere Tage* warten muß, um Schlüsse zu ziehen, weil viele Hunde erst am 4. oder 5. Tag oder gar später sterben. Wir behielten also die mit einer ungenügenden Dosis behandelten und folglich nicht gestorbenen Tiere, weil wir sie nach ihrer völligen Erholung zu einem zweiten Versuch benutzen wollten.

Dabei stellte sich eine unvorhergesehene Tatsache heraus. Die erholten Tiere besaßen eine außergewöhnliche Empfindlichkeit und *starben schon bei schwachen Dosen innerhalb weniger Minuten.*

Der Versuch, der uns die Erscheinung in unbestreitbarer Klarheit zeigte, wurde an dem Hunde ‚Neptune' gemacht. Es war ein außergewöhnlich kräftiges und gesundes Tier. Er hatte anfangs 0,1 ccm von dem vorerwähnten Glycerinextrakt bekommen, ohne krank zu werden. 22 Tage später injizierte ich ihm beim besten Befinden dieselbe Dosis. Einige Sekunden nach Beendigung der Injektion wurde er sehr krank, die Atmung gequält und keuchend. Er konnte sich kaum halten, legte sich auf die Seite, bekam Diarrhöe und blutiges Erbrechen. Die Sensibilität war verschwunden, und er starb innerhalb 25 Minuten."

Die eben geschilderte Beobachtung wurde von RICHET zuerst so gedeutet, daß es sich um eine Giftkumulation handle; er ließ bei dieser Deutung außer acht, daß die Symptome von den Erscheinungen der fraglichen Intoxikation beträchtlich abwichen. Bei den eingeleiteten systematischen Untersuchungen fand aber RICHET sehr bald, daß das geschilderte Phänomen erst mindestens 2—3 Wochen nach der Erstinjektion auszulösen war, was das Vorliegen einer Kumulation ohne weiteres ausschließen ließ. RICHET stellte fest, daß die erste Toxininjektion bei seinen Tieren nicht nur keine antitoxische Immunität entstehen ließ, sondern vielmehr eine Erhöhung der Giftempfindlichkeit bedingte, die nach Verlauf einer gewissen Inkubationszeit in Erscheinung trat. Die erste Giftinjektion wirkte bei diesen Tieren also nicht „prophylaktisch", sondern im Gegensatz dazu, wie es RICHET bezeichnete, „anaphylaktisch". Die erste Giftinjektion versetzte die Tiere in den Zustand der „*Anaphylaxie*". RICHET schreibt: „Erhöhung der Empfindlichkeit für ein Gift nach vorhergehender Injektion desselben und die nötige Inkubationszeit, damit dieser Zustand der größeren Empfindlichkeit entsteht, bilden die zwei wesentlichen und ausreichenden Bedingungen der Anaphylaxie."

Bei der kritischen Betrachtung dieses ersten Schlußsatzes von RICHET muß man feststellen, daß es sich bei seinen Tieren keineswegs um eine „Giftüberempfindlichkeit" handeln konnte, da die Erscheinungen, die bei der Zweitinjektion beobachtet wurden, von der üblichen Wirkung des betreffenden Giftes wie erwähnt erheblich abwichen. Die „Giftüberempfindlichkeit" war zu dieser

Zeit überdies schon bekannt und durch ihren Entdecker, v. BEHRING, als „paradoxe Reaktion" bei Behandlung von Tieren mit Diphtherietoxin dahingehend definiert, daß die Tiere bei wiederholter Injektion, auch bei Applikation kleinerer Dosen, unter den typischen Symptomen der Diphtherieintoxikation eingehen. Die Analogisierung der beiden Erscheinungen, wie sie von RICHET selbst versucht wurde, war also nicht gerechtfertigt und nicht förderlich. Was von RICHETs Schlüssen richtig war und später auf die Forschung so ungemein befruchtend wirkte, war die Feststellung des anaphylaktischen Zustandes als Folge der Vorbehandlung, ferner die Feststellung, daß der Entwicklung des anaphylaktischen Zustandes eine Inkubationszeit vorausgehen muß.

ARTHUS blieb es vorbehalten, die Tatsache zu entdecken, daß der von RICHET beschriebene Erscheinungskomplex, den ARTHUS als *„allgemeine"* Anaphylaxie bezeichnete, nicht nur durch Toxine, sondern auch durch atoxische Eiweißkörper reproduziert werden kann. ARTHUS injizierte Kaninchen subcutan, intraperitoneal oder intravenös Pferdeserum bzw. Kuhmilch und konnte dabei feststellen, daß eine erste solche Injektion von den Tieren reaktionslos vertragen wird. Wurde nach Ablauf einer Inkubationszeit die Injektion mit derselben Substanz, die zur Vorinjektion benutzt wurde, wiederholt, und zwar so, daß die zweite Injektion intravenös vorgenommen wurde (wie auch übrigens in den Versuchen von RICHET), so erkrankten die Tiere unmittelbar im Anschluß an die Injektion schwer und gingen, wenn die Dosis hoch genug gewählt wurde, innerhalb von wenigen Minuten unter denselben Symptomen ein, wie die anaphylaktischen Hunde von RICHET. Applizierte ARTHUS die zweite Injektion subcutan, so blieben die stürmischen Krankheitserscheinungen aus, aber es trat an der Injektionsstelle, im Gegensatz zum Verhalten nichtvorbehandelter Tiere, eine geschwürsbildende, hämorrhagische Nekrose auf. Diese, auf die Injektionsstelle beschränkte Krankheit, bezeichnete ARTHUS als *„lokale"* Anaphylaxie. Er ermittelte, daß ihre Entstehung denselben Gesetzen unterworfen ist, wie die der allgemeinen Anaphylaxie und vor allem auch, daß sie ebenfalls nur durch die Injektion derjenigen Substanz ausgelöst werden kann, die zur Vorbehandlung des Versuchstieres benutzt wurde. Daraus konnte ARTHUS schließen, daß Tiere ganz allgemein durch die Injektion von Eiweißkörpern anaphylaktisch gemacht werden können, wobei nach Ablauf einer gewissen Inkubationszeit die Wiederinjektion des zur Vorbehandlung benutzten Eiweißkörpers Erscheinungen auslöst, die von der Qualität des betreffenden Eiweißkörpers unabhängig sind und die spezifische und gleichförmige Reizantwort des anaphylaktisch gewordenen Organismus darstellen.

Die Untersuchungen von ARTHUS haben die Entdeckung von RICHET nicht nur bestätigt, sondern sie haben ermöglicht zu erkennen, daß es sich bei der Anaphylaxie um eine allgemeine biologische Gesetzmäßigkeit handelt. Darüber hinaus charakterisierte ARTHUS mit großer Schärfe die Anaphylaxie nicht nur durch die zwei von RICHET bereits erkannten Kriterien, nämlich durch die Änderung der Reizantwort infolge der Vorbehandlung und durch die Inkubationszeit, sondern auch durch ein drittes Kriterium, das bereits aus der ersten Beobachtung von RICHET abzuleiten gewesen wäre, aber von ihm selbst damals noch nicht genügend gewürdigt wurde, nämlich die Spezifizität der Auslösbarkeit der anaphylaktischen Erscheinungen. Diese besteht darin, daß die anaphylaktischen Erscheinungen einzig und allein durch diejenige Substanz auszulösen

sind, die zur Vorbehandlung benutzt wurde. Dazu kam als viertes, wesentliches Kriterium die Uniformität der anaphylaktischen Erscheinungen und damit ihre Unabhängigkeit von der Qualität des auslösenden Eiweißkörpers, des Anaphylaktogens oder Antigens.

2. Die Entdeckung der Allergie.

Zur Zeit der Entdeckung der Anaphylaxie war v. PIRQUET mit klinischen Beobachtungen über die Inkubationszeit bei Infektionskrankheiten beschäftigt. Es darf vielleicht daran erinnert werden, daß die damals herrschende Anschauung die Ursache der Inkubationszeit darin erblickt hat, daß nach einer Infektion eine Vermehrung der Erreger im Organismus stattfinden muß, bevor klinisch wahrnehmbare Erscheinungen auftreten können. PIRQUET fiel es auf, daß eine andere, seit 1894 ziemlich häufig beobachtete Krankheit, nämlich die Serumkrankheit, nach Injektion von Heilserum (hauptsächlich Diphtherieserum), ebenfalls eine deutliche Inkubationszeit aufweist, indem die Krankheitserscheinungen, z. B. das charakteristische Serumexanthem (welches übrigens mit den infektiösen Exanthemen auch sonst große Ähnlichkeit besitzt) nach der Erstinjektion von Heilserum erst nach etwa 10 Tagen auftritt. Da das Serum selbstverständlich nicht vermehrungsfähig ist, konnte für diesen Fall die alte Erklärung der Inkubationszeit keine Anwendung finden. Bald folgte eine zweite grundlegende Beobachtung von PIRQUET, daß nämlich die Inkubationszeit bei Wiederholung der Seruminjektion deutlich abgekürzt erscheint. Diese Beobachtung konnte wieder mit Beobachtungen bei Infektionskrankheiten, insbesondere bei Zweiterkrankungen und bei der Revaccination, in Beziehung gebracht werden, so daß PIRQUET mit Recht daran zweifeln mußte, daß die Inkubationszeit bei Infektionskrankheiten in der Tat auf einer Vermehrung der Erreger beruhe. Deshalb nahm er an, daß die Ursache des Eintretens einer Inkubationszeit nach Seruminjektion oder nach Infektion eine gemeinsame sein muß und in einer Veränderung des Organismus selbst, also nicht in einer solchen des eingebrachten oder eingedrungenen fremden Wirkstoffes, zu suchen ist. Seine grundlegenden Gedankengänge und die ersten tatsächlichen Beobachtungen hat v. PIRQUET (11) am 2. April 1903, also etwa 1 Jahr nach der Entdeckung der Anaphylaxie durch RICHET, in einem versiegelten Schreiben der Akademie der Wissenschaften in Wien überreicht. Wir glauben, daß es förderlich ist, wenn wir den Inhalt dieses kurzen und schwer zugänglichen Schreibens, das den Grundstein unserer Forschungsrichtung bildet, hier im Wortlaut wiedergeben:

„Zur Theorie der Infektionskrankheiten." „Es gibt viele spontane und experimentelle Erkrankungen, bei denen der Moment der Einverleibung des verursachenden Fremdkörpers in den thierischen Organismus — Infection oder Intoxication — von dem Ausbruche der Krankheitssymptome durch ein zeitliches Intervall — Incubationsstadium — getrennt ist.

Diese Erkrankungen bieten, soweit wir sie bisher überblicken können, so viele Analogien, daß man sie unter einheitlichen Gesichtspunkten zusammenfassen kann.

Die Krankheitserscheinungen beginnen plötzlich, bestehen aus Fieber und anderen Allgemeinsymptomen (1—6), Exanthemen (1, 4—6);

sie sind begleitet von einer plötzlichen Verminderung der im Incubationsstadium vermehrten Zahl der Leukocyten (4, 6),

gefolgt von Auftreten von Antikörpern im Blute, welche mit dem ursächlichen Fremdkörper specifische Reactionen geben (1—3).

Diese Antikörper verschwinden wieder; es bleibt aber dem Organismus für längere Zeit die Fähigkeit, bei nochmaliger Einwirkung des Fremdkörpers den ganzen Proceß in kürzerer Zeit durchzumachen (1—4).

Folgende Krankheiten sind zu diesen Schlüssen verwertet:

I. Nach subcutaner Injection von körperfremden, nicht vermehrungsfähigen Substanzen thierischer oder bakterieller Herkunft:

a) Erscheinungen nach *Seruminjection beim Menschen* (Beobachtungen im St. Annen-Kinderspital, Litteratur über Heilsera); 1)

b) dieselben bei *Thieren* (v. DUNGERN, HAMBURGER und MORO u. a.); 2)

Daran schließen sich die Erscheinungen nach Tuberculininjection.

II. Nach Einverleibung von lebenden Bacterien mitsammt ihren Stoffwechselproducten.

Erscheinungen bei der *Immunisierung von Pferden mit Scharlach-Streptokokken.* 3)

III. Nach Einführung von vermehrungsfähigen Infectionserregern ohne ihre Stoffwechselproducte:

a) experimentelle:

Vaccination (Beobachtungen von BOHN, FILATOW, SOBOTKA u. a. nachgeprüft im St. Annen-Kinderspital); 4)

b) bei acuten Infectionskrankheiten:

Variola, 5)

Morbilli. 6)

Daraus schließe ich:

1. Die Dauer der Incubationszeit ist nicht allein vom Fremdkörper, sondern auch vom betroffenen Organismus abhängig.

2. Die Krankheitserscheinungen treten dann ein, wenn die im Organismus gebildeten Antikörper mit dem ursächlichen Fremdkörper in Reaktion treten.

3. Die erworbene andauernde Immunität besteht in der Fähigkeit des Organismus, solche Antikörper rascher nachzubilden — gekennzeichnet durch Verkürzung der Incubationszeit. Es ergibt sich hiebei ein klinischer Unterschied zwischen antitoxischer (Gruppe I) und antibacterieller Immunität (Gruppe III), indem die Reaction bei der ersteren um so stärker, bei der letzteren um so schwächer ausfällt, je früher sie in Erscheinung tritt.

Die Beobachtungen, auf Grund welcher die obigen Schlüsse gezogen sind, werde ich in Gemeinschaft mit Dr. BÉLA SCHICK in einigen Monaten veröffentlichen."

Beobachtung am Krankenbett und Experiment haben gleich viel dazu beigetragen, daß PIRQUET und SCHICK eine neue, umfassendere Erklärung der Inkubationszeit aufstellen konnten. Das Wesentliche war bereits in der wiedergegebenen ersten Fassung enthalten, die Autoren postulierten nämlich bereits damals, daß ein erster inniger Kontakt des Organismus mit einem geeigneten körperfremden Stoff eine Änderung *im Organismus* herbeiführt, und zwar werden spezifische, gegen den betreffenden Stoff gerichtete *Antikörper* gebildet. Ist der zugeführte Stoff im Zeitpunkt des Auftretens der Antikörper noch in genügender Konzentration im Organismus vorhanden, wie nach einer massiven Seruminjektion oder Infektion, so kommt es zwischen ihm und den gebildeten Antikörpern zu einer Reaktion, wobei Krankheitserscheinungen auftreten. So lange Antikörper im Organismus in genügender Menge vorhanden sind, führt jeder Rekontakt mit dem verursachenden Stoff zu einer sofortigen Antikörperreaktion und somit zum Auftreten der Krankheitserscheinungen ohne Inkubationszeit. Erfolgt ein solcher Rekontakt nachdem die Antikörper bereits aus dem Organismus verschwunden sind, so werden nach PIRQUET und SCHICK solche in kürzerer Zeit als bei der Erstberührung vom Organismus gebildet und

so treten Krankheitserscheinungen nach einer deutlich kürzeren Inkubationszeit auf. [Vgl. hierzu PIRQUET und SCHICK (3), PIRQUET (1, 2, 4, 6)]. Wir möchten auch darauf hinweisen, daß in der Konzeption von PIRQUET das erstemal die Einwirkung eines Fremdserums mit der einer Infektion in Parallele gesetzt und als Bindeglied die Bildung von spezifischen Antikörpern und die Antigen-Antikörperreaktion herangezogen wurde. Da PIRQUET und SCHICK bei Individuen, die keine Antikörper mehr aufgewiesen haben, bei der Wiederzuführung des spezifischen Antigens eine schnellere Bildung von Antikörpern annehmen mußten, kamen sie sehr bald zu dem Schluß, daß die Reaktionsfähigkeit der *Zellen* verändert sein muß, und zwar in dem Sinne, daß diese nach einem ersten Kontakt und nach Ablauf der Inkubationszeit beim Rekontakt mit dem spezifischen Antigen beschleunigt Antikörper bilden. Darin erblicken die Autoren „einen Ausdruck der cellulären Immunität". Die weiteren Untersuchungen führten 1906 dazu, daß PIRQUET (6) feststellen konnte:

„Der Geimpfte verhält sich gegenüber der Lymphe, der Luetische gegenüber dem Syphilisvirus, der Tuberculöse gegenüber dem Tuberculin, der mit Serum Injizierte gegenüber dem Serum anders als ein Individuum, welches mit dem betreffenden Agens noch nicht in Berührung gekommen ist; er ist deswegen noch weit entfernt, unempfindlich zu sein. Alles, was wir von ihm sagen können, ist, daß seine Reactionsfähigkeit geändert ist."

„Für diesen allgemeinen Begriff der veränderten Reactionsfähigkeit schlage ich den Ausdruck *Allergie* vor. Allos bezeichnet die Abweichung von der ursprünglichen Verfassung, von dem Verhalten des Normalen, wie in Allorhythmie, Allotropie."

Mit der Aufstellung des Allergiebegriffes faßte PIRQUET nicht nur die zahlreichen von ihm selbst beobachteten Erscheinungen und Erscheinungskomplexe zusammen und führte sie auf eine einheitliche Ursache, nämlich auf eine in vivo ablaufende Antigen-Antikörperreaktion, zurück, sondern schuf damit den übergeordneten Begriff, unter welchem die Anaphylaxie, wie sie von RICHET und ARTHUS beschrieben worden ist, ebenfalls eingeordnet werden konnte. Der anaphylaktische Erscheinungskomplex entspricht der Sofortreaktion nach PIRQUET, d. h. derjenigen Reaktionsform, bei der der antikörperhaltige Organismus beim Rekontakt mit dem spezifischen Antigen (nach PIRQUET auch Allergen genannt) mit einer sofortigen Antigen-Antikörperreaktion und mit dadurch bedingten Krankheitserscheinungen reagiert.

Freilich hat PIRQUET, ob bewußt oder unbewußt sei dahingestellt, eine Reihe von Tatsachen außer acht gelassen, was sich später als folgeschwer erwiesen hat. Erstens waren bereits bei der Aufstellung des Allergiebegriffes in vivo ablaufende Antigen-Antikörperreaktionen bekannt, die keineswegs krankmachend gewirkt haben, wie z. B. die Toxin-Antitoxinreaktion und andere. PIRQUET hat keine genügende Erklärung dafür gegeben, daß die allergische Reaktion im Gegensatz dazu krankmachend wirkt. Zweitens nahm PIRQUET an, daß der erste Kontakt mit einem Allergen zu der Bildung von spezifischen Antikörpern führt und daß beim Rekontakt mit dem Allergen Krankheitserscheinungen entstehen, wahrscheinlich deswegen, weil bei der Antigen-Antikörperreaktion ein Produkt (aus dem Antigen) gebildet wird, gegen das der allergische Organismus „überempfindlich" sei und daher mit stürmischen Erscheinungen reagiere. Mit Recht stellt DOERR (1—5) demgegenüber fest, daß die Annahme eines stofflichen Produktes der Antigen-Antikörperreaktion durch PIRQUET nicht experimentell gestützt wurde, ferner, daß die Annahme einer „Überempfindlichkeit" des allergischen Organismus gegen dieses hypothetische Produkt, oder auch gegen

die Antigen-Antikörperreaktion selbst, fehlerhaft sei, da ein nicht allergischer (normergischer) Organismus die Voraussetzungen zu einer Antigen-Antikörperreaktion nicht besitzt und es sich beim Allergischen somit sehr wohl um die *normale* Empfindlichkeit der reagierenden Zellen gegen die Antigen-Antikörperreaktion oder ihr Produkt handeln kann. Die von PIRQUET beschriebene Sofortreaktion (die mit der Anaphylaxie identifiziert werden kann) besteht in Krankheitserscheinungen infolge einer Antigen-Antikörperreaktion. Die zweite Reaktionsform, die beschleunigte Antikörperbildung, setzt einen ganz anderen Mechanismus voraus, es ist auch sehr wahrscheinlich, daß bei ihr entweder andere Zellen bzw. Gewebe oder wenigstens andere Zellfunktionen in Aktion treten. Demnach können die beiden Reaktionsarten nicht als nur quantitativ unterschiedliche Glieder ein und desselben biologischen Geschehens betrachtet werden, wie dies PIRQUET getan hat, vielmehr muß hierbei ein prinzipieller Unterschied gemacht werden.

Wir werden später darauf hinweisen können, daß die eben skizzierten Lücken des Allergiebegriffes die Allergieforschung bis heute beschäftigen, zum Teil auch deswegen, weil sie zur Ausbildung von zahlreichen Hypothesen und Deutungen Anlaß gegeben haben.

Die Tatsache, daß nach einer Seruminjektion im Organismus Antikörper gebildet werden, war durch die Untersuchungen von HAMBURGER und MORO bereits vor PIRQUET bekannt, um dann durch PIRQUET und SCHICK (3) bestätigt zu werden. Somit war daran, daß eine Antikörperbildung stattfindet, nicht zu zweifeln und die Inkubationszeit nach Seruminjektion bis zum Auftritt der Serumkrankheit stimmte gut mit der Zeit überein, die nach v. DUNGERN vergehen muß, bis im Blute Antikörper nachzuweisen sind. Hierdurch war das zeitliche Zusammentreffen des Auftretens der Antikörper und der Krankheitserscheinungen sichergestellt.

Eine Gruppe von Serumreaktionen ließ sich doch nicht oder nicht ohne weiteres in das Schema von PIRQUET einordnen. Bei Heilseruminjektionen konnte nämlich beobachtet werden, daß bei einer Anzahl von Patienten, die früher nachweislich nie Serum erhalten hatten, bereits im unmittelbaren Anschluß an die Erstinjektion die Erscheinungen der Serumkrankheit aufgetreten sind. Diese Fälle verhielten sich demnach ganz anders als die Mehrzahl der Menschen, die ja wie erwähnt die erste Seruminjektion immer ohne unmittelbare Krankheitserscheinungen verträgt. Daß die Eigenschaft mit einer solchen unerklärlichen Sofortreaktion auf die erste Seruminjektion zu reagieren nicht ausschließlich bei Menschen vorkommt, konnte SOBERNHEIM bereits 1910 sicherstellen. Er fand bei Serumeinspritzungen bei Rindern unter mehreren tausenden Erstgespritzten einige, die mit unmittelbaren Krankheitserscheinungen reagierten, und zwar entsprachen die Erscheinungen vollkommen denen die als Sofortreaktion bei einer zweiten Seruminjektion bei Rindern früher beobachtet wurden. Dieses scheinbar unerklärliche Reagieren auf einen Reiz, der für die Mehrzahl der Individuen derselben Rasse nicht krankmachend wirkt, erinnerte an das Verhalten gewisser Individuen gegenüber einigen Nahrungsmitteln, Pollen, Arzneimitteln usw. Bereits seit der Antike [geschichtliche Daten s. bei DOERR (3, 4, 5), BRAY, COCA (1, 3, 4), J. JADASSOHN, SCHITTENHELM, WOLFF-EISNER] war es bekannt, daß es Menschen gibt, die nach dem Genuß gewisser Nahrungsmittel oder nach Polleneinatmung bzw. nach der Einwirkung

bestimmter Arzneimittel mit unmittelbaren Krankheitserscheinungen reagieren, und zwar mit Erscheinungen, die zu der ursprünglichen Wirkung der betreffenden Substanz keine Beziehung aufweisen. Die Erscheinungen zeigen vielmehr eine solche Einheitlichkeit, daß man, wie bei der Anaphylaxie, auch hierbei annehmen muß, daß es sich bei ihnen nicht um primäre Giftwirkungen der einverleibten Substanzen, sondern um einheitliche und eigenartige, individuelle Reaktionen der betreffenden Menschen handelt. Diese Reaktionen weisen auch klinisch, wie später gezeigt werden soll, eine gewisse Ähnlichkeit mit dem anaphylaktischen Syndrom, wie es bei der intravenösen Einverleibung des spezifischen Antigens bei vorbehandelten Versuchstieren zur Beobachtung gekommen ist, auf. Doch handelt es sich meistens nicht um das vollständige, tödlich verlaufende anaphylaktische Syndrom (auch Shock genannt), sondern nur um Teilerscheinungen, wie sie beim Shock auch als Einzelkomponenten zu erkennen sind. So kann es sich um Hauterscheinungen (Urticaria, Ekzem), Schleimhauterscheinungen (Conjunctivitis, Rhinitis, Enteritis, Kontraktionen glattmuskeliger Organe (Bronchokonstriktion [Asthma bronchiale], Darmspasmen [Ileus], spastische Kontraktionen der Gallen- und Harnblase, Gefäßkrämpfe) usw. handeln. Die Erscheinungen sind bei den dazu disponierten Menschen in streng spezifischer Weise nur durch die Einwirkung einer bestimmten Substanz auszulösen. Solche Menschen, die z. B. nach Erdbeergenuß Urticaria, oder auf Einwirkung von Rosenpollen Schnupfen oder in der Nähe von Pferden Asthmaanfall bekommen, wurden seit der Antike als Idiosynkrasiker bezeichnet, indem man ihre eigentümliche Reaktionsweise auf eine eigenartige Zusammensetzung bzw. Mischung ihrer Körpersäfte zurückführte.

Bereits vor Entdeckung der Anaphylaxie, und somit auch vor Aufstellung des Allergiebegriffes, hat WEICHARDT (1—12) auf Grund von Analogieschlüssen mit einigen Immunitätsphänomenen, die bei bakteriologischen Versuchen zur Beobachtung kamen, wie z. B. das PFEIFFERsche Phänomen, die Hypothese aufgestellt, daß das *Heufieber*, also die häufigste und nach HANHART typischste idiosynkrasische Krankheit, auf einer Antigen-Antikörperreaktion beruht, wobei Pollen als Antigen wirken. WEICHARDT konnte auch zahlreiche experimentelle Beweise für seine Ansicht beibringen. Daß das Heufieber in der Tat auf Pollenallergie beruht, dürfte heute allgemein anerkannt sein. 1903 hat WOLFF-EISNER ähnliche Ansichten geäußert und hat nicht nur das Heufieber, sondern alle bekannten idiosynkrasischen Krankheiten als Antigen-Antikörperreaktionen angesprochen. Die erste wirkliche experimentelle Stütze erfuhr die Auffassung, daß die idiosynkrasischen Krankheiten auch in die Gruppe der Allergie einzureihen sind, in den grundlegenden Untersuchungen von SCHITTENHELM und WEICHARDT (5, 6), ferner MELTZER, auf die wir ausführlich zurückkommen werden.

3. Der weitere Ausbau der Anaphylaxieforschung.

Einen großen Aufschwung erfuhr die Anaphylaxieforschung als OTTO (2) 1906 auf Veranlassung von P. EHRLICH das sog. Phänomen von TH. SMITH analysierte und dabei nachweisen konnte, daß es sich hierbei um die Anaphylaxie des Meerschweinchens handelt [die interessante Geschichte dieser Entdeckung hat OTTO ausführlich dargestellt (1, 3)]. OTTO (2) hat in seinen sorgfältigen und umfassenden Untersuchungen, in denen die große Tradition des EHRLICHschen

Instituts auf dem Gebiet der Immunitätsforschung eine ausgezeichnete und überaus fruchtbare Anwendung fand, mit den dort gebräuchlichen quantitativen Methoden zeigen können, daß das Meerschweinchen sozusagen das ideale Versuchstier für Anaphylaxieuntersuchungen ist. Meerschweinchen lassen sich nämlich durch eine einmalige Injektion einer minimalen Menge eines für sie artfremden Eiweißkörpers regelmäßig anaphylaktisch machen, was sich darin äußert, daß sie bei der nach Verlauf der Inkubationszeit (8—14 Tage) vorgenommenen intravenösen Reinjektion des zur Vorbehandlung benutzten Eiweißkörpers (also des spezifischen Antigens oder Allergens) mit sofortigen, schweren Krankheitserscheinungen reagieren, die meistens mit dem Tod der Versuchstiere enden. Die Krankheitserscheinungen sind auch bei Benutzung von Antigenen verschiedenster Herkunft von der Qualität des Antigens vollkommen unabhängig und immer gleichförmig, so daß der anaphylaktische Shock des Meerschweinchens äußerst charakteristisch verläuft. Wir können es uns nicht versagen auf die Symptome des Shockes an dieser Stelle näher einzugehen, obwohl wir uns dessen bewußt sind, daß wir dabei Bekanntes wiederholen.

Unmittelbar nach intravenöser Einverleibung des Antigens werden die Tiere unruhig und sträuben die Haare. Dann putzen sie mit beiden Vorderpfoten intensiv die Schnauze und auch die Nasenöffnungen, was allgemein so gedeutet wird, daß die Tiere intensives Juckgefühl haben. Bereits zu dieser Zeit kann man eine Erschwerung der Ausatmung beobachten. Bald kommt es zu einer ausgesprochenen, exspiratorischen Dyspnoe, die von kurzen Hustenattacken unterbrochen wird. Es erfolgt mehrmals infolge von Blasen- und Darmkontraktionen Urin- und Kotabgang. Die Atmung wird immer unregelmäßiger, die Tiere zunehmend asphyktisch. Es kommt zu asphyktischen Krämpfen und einige Minuten nach der intravenösen Injektion erfolgt der Tod durch Erstickung, und zwar infolge einer sich akut entwickelnden Lungenblähung durch Behinderung der Ausatmung wegen Bronchospasmus und Bronchalverschluß. Mit besonderen Methoden kann man nachweisen, daß es im Shock auch zu schweren Störungen des Kreislaufes kommt. In erster Linie zu einem erheblichen Herabsinken des systolischen Blutdruckes, aller Wahrscheinlichkeit nach infolge von Gefäßdilatation in gewissen Gebieten, wie z. B. im Splanchnicusgebiet, in zweiter Linie stellen sich schon zu Beginn des Shockes Rhythmus- und Überleitungsstörungen des Herzens ein, die sich bis zu einer vollständigen Dissoziation der Herztätigkeit steigern und zum Teil sicher durch die Asphyxie bedingt sind. Wir haben in daraufhin gerichteten umfangreichen elektrokardiographischen Untersuchungen, auf die wir noch zurückkommen werden (unveröffentliche Untersuchungen von KALLÓS und EWERT), doch den Eindruck gewonnen, daß vielleicht auch Coronarspasmen als direkte Folge der anaphylaktischen Störung auftreten. Außerdem konnte gezeigt werden, daß auch eine kräftige Gallenblasenkontraktion zu den regelmäßigen Begleiterscheinungen des Shockes gehört (DEISSLER, KALLÓS).

Auf biochemische und morphologische Blutveränderungen ferner auf histologische Befunde wollen wir an dieser Stelle nicht eingehen.

Bei anderen Tierarten als Meerschweinchen verläuft der anaphylaktische Shock im Prinzip gleichartig, indem es sich auch bei diesen um eine auf viele Organe sich erstreckende, meistens irreparable Störung handelt. Die Todesursache ist jedoch bei den verschiedenen Tierarten verschieden, innerhalb einer Art aber konstant und von der Qualität des jeweiligen Antigens unabhängig. So ist z. B. das Leitsymptom des anaphylaktischen Shockes beim

Kaninchen das Versagen des kleinen Kreislaufes, beim Hund das der Leberzirkulation usw. Eine ausführliche Symptomatologie findet sich bei DOERR (4, 5).

OTTO (2) hat bei seinen systematischen Untersuchungen über Meerschweinchenanaphylaxie noch eine wichtige Entdeckung gemacht, die er wie folgt beschreibt:

„Ich fand dagegen bei Meerschweinchen, welchen ich 14 Tage nach der ersten Nachprüfung nochmals 6 ccm normales Pferdeserum injizierte, daß diese Tiere keinerlei Krankheitserscheinungen zeigten. Ebensowenig erkrankten einige Prüfungstiere, welche ich mit 2 und 4 ccm normalem Serum (in Abständen von 10 Tagen) vorbehandelt hatte und denen ich 14 Tage nach der letzten Injektion 6 ccm normalen Serums injizierte. *Es war also gelungen, die Überempfindlichkeit der Tiere durch Zuführung größerer Serummengen aufzuheben.*" Wie OTTO (3) später schreibt, erblickt er selbst die Bedeutung dieser Entdeckung nicht nur darin, daß es ihm erstmalig gelungen ist die Anaphylaxie der Versuchstiere durch Behandlung mit dem spezifischen Antigen aufzuheben, sondern auch darin, daß er „bereits damals deutlich zwischen sensibilisierten Meerschweinchen, welche nach *einer* Injektion refraktär geworden waren, und anaphylaktischen Tieren, bei denen absichtlich durch wiederholte Injektionen der Eintritt des Shockes verhindert werden sollte, unterschieden hat".

Die geschilderte Beobachtung von OTTO (2) besagt, daß der anaphylaktische Zustand entsprechend vorbehandelter Versuchstiere durch die Zuführung des spezifischen Antigens aufgehoben werden kann, und zwar entweder derart, daß durch einmalige Zuführung einer größeren Antigenmenge ein nicht letaler Shock ausgelöst wird, oder derart, daß größere Antigenmengen allmählich auf mehrere Gaben verteilt zugeführt werden. BESREDKA hat die Gesetzmäßigkeiten dieser „Desensibilisierung" näher untersucht und den refraktären Zustand der Tiere, in welchem auch große, für nicht desensibilisierte anaphylaktische Tiere unbedingt letale Antigendosen reaktionslos vertragen werden, mit dem Namen Antianaphylaxie belegt.

Die Entdeckung der Antianaphylaxie war mit der herrschenden Lehre, die die Anaphylaxie auf eine in vivo ablaufende Antigen-Antikörperreaktion zurückführen wollte, gut in Einklang zu bringen, da man annehmen konnte, daß die Zuführung größerer Antigenmengen die Antikörper verbraucht, wodurch wenigstens vorübergehend ein refraktäres Stadium resultieren muß. Der letztgültige Beweis für die Rolle der Antikörper bei der Anaphylaxie stand aber noch aus. Nach wichtigen vorbereitenden Arbeiten von R. PFEIFFER, WEICHARDT, WOLFF-EISNER, BATELLI, ferner v. PIRQUET und SCHICK [zitiert nach DOERR (5)] hat diesen Beweis in systematischen Untersuchungen schließlich OTTO (1) als erster erbracht.

4. Die Entdeckung der passiven Anaphylaxie.

Nach Entdeckung der Meerschweinchenanaphylaxie war für die Forschung die methodologische Voraussetzung gegeben, Anaphylaxieversuche an größeren Tierreihen mit Aussicht auf einheitliche Ergebnisse vorzunehmen, da die individuelle Verschiedenheit, die Meerschweinchen bei solchen Versuchen erkennen lassen, sich als sehr klein herausgestellt hat, während sie bei Hunden und besonders bei Kaninchen beträchtlich ist. OTTO interessierte sich in erster Linie für die Frage, ob bei den anaphylaktisch gemachten Meerschweinchen tatsächlich Antikörper zu finden sind, die für das Auftreten des Shockes bei Antigenzuführung verantwortlich gemacht werden können. Entsprechend den Vorstellungen, die aus der Seitenkettentheorie von EHRLICH (EHRLICH, ASCHOFF,

BRUCK) abzuleiten waren, suchte OTTO danach, ob bei den anaphylaktischen Tieren „freie", d. h. im Blut zirkulierende Antikörper zu finden sind. Im bejahenden Falle sollte es dann möglich sein, die Anaphylaxie mit dem Blutserum anaphylaktischer Meerschweinchen, auf andere, nicht anaphylaktische Meerschweinchen zu übertragen. OTTO untersuchte dieses Problem systematisch und es stellte sich bei diesen Versuchen heraus, daß die subcutane oder intraperitoneale Einverleibung des Blutserums anaphylaktischer Meerschweinchen bei den so behandelten Versuchstieren tatsächlich einen anaphylaktischen Zustand hervorruft, so daß die Zuführung des spezifischen Antigens nun bei dem Serumempfängertier ebenso shockauslösend wirkt, wie bei dem Serumspender. Ferner ergab sich die bedeutsame Tatsache, daß nach Injektion des übertragenden Serums die Anaphylaxie bei dem Serumempfänger nicht unmittelbar nachweisbar ist, sondern erst nach einer längeren Latenzperiode. Das regelmäßige Vorhandensein einer *Latenzzeit* bei dieser Form der Anaphylaxie, die OTTO *passive Anaphylaxie* nannte, hat ihn zu der Vermutung geführt, daß das übertragene Serum solche Antikörper enthält, die erst wirksam werden, wenn sie an die Zellen des Empfängerorganismus verankert werden. Die Versuchsanordnung von OTTO lieferte hierfür allerdings keinen schlußgültigen Beweis, da man auch annehmen konnte, daß die Latenzzeit der passiven Anaphylaxie zur Resorption des von OTTO subcutan oder intraperitoneal eingebrachten Serums notwendig ist. Dann konnte aber DOERR (5) in grundlegenden Untersuchungen den Beweis liefern, daß eine Latenzzeit auch dann vorliegt, wenn das Serum des anaphylaktischen Tieres dem Empfängertier *intravenös* verabreicht wird. Diese Tatsache konnte nur im Sinne der ursprünglichen Annahme von OTTO erklärt werden. Die Entdeckung der passiven Anaphylaxie führte also einerseits dazu, daß die wesentliche Rolle der spezifischen Antikörper bei der Anaphylaxie sichergestellt werden konnte und andererseits dazu, daß die Feststellung gelang, daß für das Auftreten der anaphylaktischen Störungen bei Injektion des Antigens nicht diejenigen Antikörper verantwortlich sind, die frei im Blute kreisen, sondern vielmehr solche, die im Gewebe verankert sein müssen („sessile" Antikörper). Diese Versuche wiesen auch erstmalig darauf hin, daß der Sitz der Antigen-Antikörperreaktion, die für die anaphylaktische Störung verantwortlich zu machen ist, nicht im Blut, sondern im Gewebe zu suchen ist.

Gegen diese Auffassung der Latenzzeit der passiven Anaphylaxie haben FRIEDBERGER und SEIDENBERG (3) Einwände erhoben, die dahin gingen, daß hochwertige Sera anaphylaktischer Meerschweinchen sofort, also ohne Latenzzeit, wirksam sind. Dieser Befund konnte von DOERR und BLEYER (9), ferner von SCHWARZMANN (2) dahingehend korrigiert werden, daß die Latenzzeit bei der Übertragung an Antikörper sehr reicher Sera zwar wesentlich abgekürzt, doch nicht zum Verschwinden gebracht werden kann. Auch die neuesten Untersuchungen von ISHIHARA ließen eine deutliche Abhängigkeit der Länge der Latenzzeit von der Menge und vom Antikörpergehalt des benutzten Serums erkennen. Sowohl bei DOERR (5, 9) als auch bei ISHIHARA ließ sich die Fähigkeit des Serums, die Anaphylaxie passiv zu übertragen, mit dem Präcipitintiter desselben Serums gegen das spezifische Antigen in Parallele setzen. Es ist nach DOERR (5) möglich, ja sogar wahrscheinlich, daß entgegen der ursprünglichen Annahme von PIRQUET und SCHICK (3) und den anderslautenden Befunden von OTTO und ADELSBERGER (6), der anaphylaktische Antikörper mit dem Präcipitin identisch ist. Jedenfalls konnten bislang keine stichhaltigen Beweise gegen diese Annahme von DOERR erbracht werden. Es scheint auch festzustehen, daß zwischen Präcipitintiter und Fähigkeit zur Übertragung der Anaphylaxie eine so enge Beziehung besteht, daß der Präcipitintiter als Maß des Gehaltes eines Serums an anaphylaktischen Antikörpern benutzt werden kann. Allerdings ist der Nachweis der Präcipitation gerade im Meerschweinchenserum, das sich

so gut zur Übertragung der Anaphylaxie eignet, mit Schwierigkeiten verbunden, die nach der interessanten Erklärung von H. SCHMIDT (2) darauf beruhen, daß die Antikörper, die das Meerschweinchen produziert, bei der Bindung an die Antigenteilchen nicht die kolloidchemische Veränderung durchmachen, welche die Vorbedingung zum Sichtbarwerden der Präcipitation sind.

Bereits OTTO konnte darauf hinweisen, daß auch das Serum anaphylaktisch gemachter Kaninchen die Anaphylaxie auf Meerschweinchen übertragen kann. Er unterschied somit zwischen homologer und heterologer passiver Übertragung. DOERR (5) und seine Schüler haben auch für die heterologe passive Übertragung die quantitativen Gesetzmäßigkeiten ermittelt und zeigen können, daß auch hierbei immer eine Latenzzeit vorhanden ist. Nach DOERR (5) eignen sich Kaninchen am besten als Serumspender und Meerschweinchen als Empfänger bei Übertragungsversuchen. Nach ISHIHARA kann die Anaphylaxie bei Meerschweinchen, die 10 ccm pro Kilogramm Körpergewicht eines Eiweißantiserums vom Kaninchen mit einem Präcipitintiter 1:50000 erhalten, bereits 15 Minuten nach der Übertragung nachgewiesen werden. Nach IWANOFF verschwinden heterologe Antikörper wesentlich schneller aus dem Blut als homologe, was die genannte starke Abkürzung der Latenzzeit vielleicht zum Teil erklären kann. Die heterologe Übertragung gelingt aber nicht bei jeder Kombination von Spender- und Empfängertierart. DOERR (5) spricht direkt von einer „Abhängigkeit des passiven Präparierungsvermögens der Immunsera von der Individualität und Spezieszugehörigkeit des Serumempfängers". Auf die Beobachtungen, die dieser Behauptung zugrunde liegen, müssen wir etwas näher eingehen, da sie unseres Erachtens für das Verständnis gewisser Phänomene, denen wir bei der Abhandlung der allergischen Krankheiten des Menschen begegnen werden, besonders wichtig sind.

UHLENHUTH und HÄNDEL (1, 2) haben darauf hingewiesen, daß man Meerschweinchen durch die Übertragung des Serums anaphylaktischer Hühner nicht passiv anaphylaktisch machen kann. FRIEDBERGER und HARTOCH (1) konnten Tauben durch Kaninchenimmunsera nicht passiv anaphylaktisch machen. Nach KRAUS und NOVOTNÝ besitzt das Serum anaphylaktischer Kaninchen auch für Ratten kein Übertragungsvermögen. LONGCOPE, ferner SPAIN und GROVE konnten zeigen, daß Rattenimmunsera Meerschweinchen nicht passiv anaphylaktisch machen können. SHERWOOD (1) konnte den Nachweis erbringen, daß Gewebekulturen schlagender embryonaler Hühnerherzen aus dem Serum anaphylaktischer Hühner oder Hähne Antikörper annehmen können und dann auf Zusatz des spezifischen Antigens mit Verlangsamung der Schlagfolge oder Stillstand reagieren. Antikörperhaltiges Kaninchenserum verleiht den Herzkulturen nicht die Eigenschaft auf Antigenzusatz zu reagieren. SHERWOOD und DOWNS (2) untersuchten das Übertragungsvermögen verschiedener Sera näher. Dabei ergab sich, daß antikörperreiche Hühnersera Meerschweinchen nicht, dagegen Schildkröten anaphylaktisch zu machen imstande sind. Kaninchenantisera vermögen die Anaphylaxie auf Meerschweinchen, nicht aber auf Schildkröten zu übertragen. Tauben können durch antikörperhaltiges Hühnerserum, nicht aber durch Kaninchenantiserum passiv anaphylaktisch gemacht werden. DOERR (5) führt noch die Beobachtung von NISSL an, die besagt, daß die sog. Malleinüberempfindlichkeit, ein sicher anaphylaktisches Phänomen, homolog von Meerschweinchen zu Meerschweinchen übertragbar

ist, nicht aber vom Pferd auf das Meerschweinchen. DOERR führt, wie erwähnt, diese Beobachtungen auf nicht näher bekannte Eigentümlichkeiten des Serumempfängers zurück. Einige neuere Untersuchungen erlauben unseres Erachtens die Annahme, daß hierbei die Eigenschaften des Antiserums selbst wenigstens auch eine Rolle spielen, falls es sich nicht überhaupt herausstellen lassen wird, daß ihnen die entscheidende Rolle zukommt. Diese Untersuchungen gehen darauf zurück, daß es HEIDELBERGER (1) und seinen Mitarbeitern geglückt ist, aus Mikroben (Pneumokokken) spezifische Kohlehydrate zu isolieren und nachzuweisen, daß das Serum von mit Pneumokokken vorbehandelten Tieren das spezifische Kohlehydrat zu präcipitieren imstande ist, ferner, daß die Tiere gegen das Kohlehydrat anaphylaktisch sind. AVERY und TILLET (4) haben nun zeigen können, daß Meerschweinchen wohl mit Antipneumokokkenserum vom Kaninchen, nicht aber mit solchem vom Pferd passiv anaphylaktisch gemacht werden können. Wir wollen darauf hinweisen, daß beide Sera eine gleich starke Heilwirkung bei und Schutzwirkung gegen spezifische Pneumokokkeninfektionen besitzen. ETINGER-TULCZYNSKA konnte diese Ergebnisse bestätigen und darüber hinaus darauf hinweisen, daß das spezifische Kohlehydrat von Kaninchenantiserum in Form glänzender Schollen, von Pferdeserum hingegen in Form granulierter Häufchen präcipitiert wird. Das Kaninchenantiserum gibt mit dem antigenen Kohlehydrat die Komplementbindungsreaktion, während das Pferdeantiserum dies nicht tut. Hierbei wurde also aufgezeigt, daß sich das Kaninchenserum mit passivem Übertragungsvermögen für Meerschweinchen und das Pferdeserum, welches dieses Übertragungsvermögen nicht besitzt, auch in ihrem Verhalten gegen das homologe Antigen in vitro deutlich voneinander unterscheiden. HEIDELBERGER (2) ist es dann gelungen, die Antikörper gegen Pneumokokkenkohlehydrate in großer Reinheit aus den Antiseren zu gewinnen. Diesem Umstand war es zu verdanken, daß HEIDELBERGER, PEDERSEN und TISELIUS, ferner HEIDELBERGER und PEDERSEN solche Antikörper mit besonderen physikalisch-chemischen Methoden untersuchen konnten und dabei auf Grund der Bestimmung der Sedimentationskonstanten mit Hilfe der SVEDBERGschen Ultrazentrifuge zu dem hochinteressanten Ergebnis gelangten, daß das Molekulargewicht der Antikörper im Kaninchenimmunserum mit dem der Serumglobuline des Kaninchens übereinstimmt (beide etwa 150000), währenddessen das Molekulargewicht der Antikörper im Pferdeimmunserum etwa 3mal so groß (500000) ist als das Molekulargewicht des Pferdeserumglobulins (150000). Dieser erhebliche Unterschied der Molekulargröße der beiden Antikörperarten erklärt vielleicht ihr unterschiedliches Übertragungsvermögen ungezwungener als die nicht näher bekannten individuellen Besonderheiten des Empfängers! Wir erblicken in diesen Untersuchungen den erfolgreichen Anfang, die noch unaufgeklärten Relationen zwischen Antigen und Antikörper, insbesondere bei der Allergie, auf der Basis von Tatsachen und mit exakten Methoden zu erforschen.

Es soll an dieser Stelle noch erwähnt werden, daß im selben Jahre wie OTTO und unabhängig von ihm, RICHET passive Übertragungsversuche von Hund zu Hund und NICOLLE solche von Kaninchen zu Kaninchen mit Erfolg durchgeführt haben. Doch waren die Untersuchungen von OTTO vielseitiger und seine Ergebnisse, besonders auch durch die Beobachtung und Deutung der Latenzzeit der passiven Anaphylaxie, aufschlußreicher, so daß er sich mit Recht die Entdeckung dieses wichtigen Phänomens zuschreibt [OTTO (3)].

5. Die Vererbung der Anaphylaxie.

Im Institut von EHRLICH wurden bereits vor der Zeit der Entdeckung der passiven Anaphylaxie wichtige Untersuchungen über die Vererbung von Immunität gemacht [EHRLICH (1)]. So war es naheliegend, daß OTTO auch diese Frage bei der Meerschweinchenanaphylaxie zu klären versuchte. Dabei ergab sich, daß die Nachkommenschaft anaphylaktischer Meerschweinchenmännchen frei von Anaphylaxie war, während die Jungen anaphylaktischer Mütter sich als anaphylaktisch erwiesen haben. Die Anaphylaxie des Wurfes war etwa zwei Monate lang nachweisbar und klang dann ab. OTTO führte diese Anaphylaxie darauf zurück, daß die Antikörper des mütterlichen Blutes auf die Feten übergegangen sind (intrauterine passive Übertragung der Anaphylaxie). Die Versuche von OTTO konnten durch RATNER und GRUEHL bestätigt und erweitert werden. Die Autoren vermochten nachzuweisen, daß außer der intrauterinen passiven Übertragung noch eine Möglichkeit besteht, daß anaphylaktische Junge geboren werden, nämlich wenn man das Muttertier kurze Zeit vor der Geburt mit relativ großen Antigendosen behandelt. In diesem Fall geht Antigen mit dem mütterlichen Blut auf die Jungen über und es kommen allergische Tiere zur Welt, deren allergischer Zustand viel länger als bei der passiven Übertragung, nämlich 6 Monate lang, nachweisbar war. So geborene weibliche Tiere können dann ihrerseits intrauterin passiv anaphylaktisch gewordene Junge werfen, so daß die Erhaltung der Anaphylaxie durch mehrere Generationen möglich ist.

DOERR und SEIDENBERG (13, 14) bearbeiteten auch dieses Problem von der quantitativen Seite her und kamen dabei zu hochinteressanten Ergebnissen. Sie gingen davon aus, daß eine einmalige Injektion von 0,002 ccm Fremdserum genügt, um ein weibliches Meerschweinchen von etwa 300 g Gewicht aktiv anaphylaktisch zu machen, und zwar für die Dauer von 1—$1^1/_2$ Jahren. Die Anaphylaxie wird während dieser Zeit auf alle Würfe übertragen, die Jungen reagieren aber nur in den ersten 40—70 Lebenstagen auf Antigenzufuhr mit Shockerscheinungen, während dieser Zeit aber sehr intensiv und auf außerordentlich kleine Antigendosen. Das Verhältnis ist etwa so, daß zur Auslösung des Shockes bei aktiv anaphylaktisch gemachten Tieren von etwa 300 g 0,02 ccm Fremdserum intravenös notwendig sind, während der Shock bei den Jungen, die z. B. etwa 150 g wogen, bereits mit 0,0006—0,0008 ccm Serum auszulösen ist. Diese Tatsache ist zunächst nicht befriedigend zu erklären. Es ergab sich aber noch eine zweite Eigentümlichkeit. Das Blut mit kleinen Antigendosen aktiv anaphylaktisch gemachter Meerschweinchen enthält nach den Untersuchungen von DOERR und SEIDENBERG, die wir auf Grund eigener Erfahrung durchaus bestätigen können, nur etwa 2—$2^1/_2$ Monate lang freie Antikörper. Nach dieser Zeit gelingt mit dem Serum solcher Tiere die homologe passive Übertragung der Allergie nicht mehr. Wie erwähnt, werfen solche Tiere aber, was wir ebenfalls vielfach selbst beobachtet haben, während der ganzen Dauer ihres anaphylaktischen Zustandes, also etwa noch 1 Jahr lang, hochgradig anaphylaktische Junge, von denen man annehmen muß, daß sie intrauterin passiv anaphylaktisch geworden sind. Da im mütterlichen Blut mit den üblichen Methoden keine Antikörper nachweisbar sind, meint DOERR (6) neuestens, daß für diese Beobachtung nur eine Erklärung gegeben werden kann, nämlich, daß die Antikörper im mütterlichen Blut im „latenten Zustand" vorhanden sind und sich

dadurch dem üblichen Nachweis entziehen. Worin eigentlich dieser latente Zustand besteht, kann noch nicht gesagt werden, doch ist es u. E. anzunehmen, daß es sich um physiko-chemische Zustandsänderungen handelt.

Die Annahme eines intrauterinen Anaphylaktischwerdens setzt voraus, daß Antikörper oder Antigene die Placenta passieren müssen. Dies wurde von RUPP untersucht. Hierbei ergab sich, daß Normalantikörper und Isoagglutinine die Placenta nicht passieren können. Ihr gelegentlich beobachtetes Übertreten in das Nabelschnurblut ist immer Folge einer Verletzung der placentaren Scheidewand, meistens in der Nachgeburtsperiode. Die künstlich erzeugten spezifischen Antikörper können beim Menschen die Placenta sicher passieren, während bei Tieren die Befunde divergieren (bei Meerschweinchen ist diese Möglichkeit sichergestellt). RUPP wies auch nach, daß die Art der Placentation von Wichtigkeit ist, je mehr Scheidewände zwischen Mutter und Frucht vorhanden sind, um so geringer ist die Durchlässigkeit. Eiweißantigene können die Placenta in keinem Falle passieren, eine aktive Allergisierung der Frucht hat eine Schädigung der Placenta zur Voraussetzung. Die letztgenannte Feststellung wird auch von DOERR und SEIDENBERG (14) akzeptiert, wobei sie darauf hinweisen, daß augenscheinlich außerordentlich geringe Antigenmengen zur intrauterinen Allergisierung ausreichen, da sie auch neugeborene Tiere mit sehr geringen Dosen (10^{-6} ccm Fremdserum) regelmäßig anaphylaktisch machen konnten. Zirkulieren also bei der Geburt Antigene im mütterlichen Blut, so wird immer zu ihrem Übertritt in den fetalen Kreislauf durch minimale Geburtsverletzungen der Placenta die Möglichkeit gegeben sein.

Die Vererbung der Anaphylaxie im Tierexperiment erweist sich also entsprechend der ursprünglichen Vorstellung von OTTO in der Mehrzahl der Fälle als ein Sonderfall der passiven Anaphylaxie. Nur in wenigen Fällen kann man eine intrauterine aktive Allergisierung annehmen.

Es sei hier noch angeführt, daß man nach den experimentellen Erfahrungen von P. EHRLICH (2) sowie nach den Feststellungen von GYÖRGY (1, 2), GYÖRGY, MORO und WITEBSKY (3), ferner MORO (1) mit einer Überführung von Antigen oder Antikörper mit der Muttermilch rechnen muß. So kann es beim Saugen zu einer aktiven oder passiven Allergisierung kommen, was eventuell eine Vererbung vortäuscht. Dieser Übertragungsweg hat in der menschlichen Pathologie, worauf wir später zurückkommen werden, große Bedeutung gewonnen.

6. Über den Sitz der Antikörper im anaphylaktischen Organismus.

Die Entdeckung der Latenzzeit der passiven Anaphylaxie, ferner die Beobachtung, daß Tiere, deren Blut keine nachweisbaren Antikörper mehr enthält bei Antigenzufuhr noch hochgradig anaphylaktisch reagieren können, hat bereits OTTO (1) zu der Annahme geführt, daß der Sitz der Antikörper im anaphylaktischen Organismus, und damit auch der Art der Antigen-Antikörperreaktion bei Antigenzufuhr, in den Gewebszellen zu suchen ist. Diese Annahme wurde von DOERR (5) sofort akzeptiert und in der Folgezeit von ihm und seinen Schülern in Theorie und Experiment gegen alle Einwände am prägnantesten vertreten.

1913 gelang es DALE (1) nachzuweisen, daß anaphylaktische Meerschweinchen, die von der Aorta aus mit Ringerlösung blutfrei gespült wurden, die Reaktionsfähigkeit ihrer Organe beim Kontakt mit dem spezifischen Antigen beibehalten. Im einzelnen konnte von DALE gezeigt werden, daß der blutfrei gespülte und nach der Methode von SCHULTZ isolierte Uterus anaphylaktischer Meerschweinchen

beim Kontakt mit kleinsten Mengen des spezifischen Antigens eine tonische Kontraktion ausführt. Diese Versuchsanordnung wurde in der Folgezeit „SCHULTZ-DALE-Versuch" genannt und ist eine der wichtigsten und beweiskräftigsten Versuchsanordnungen der Anaphylaxieforschung. Beim SCHULTZ-DALE-Versuch am isolierten Uterus stellte sich heraus:

1. daß der isolierte Uterus in streng spezifischer Weise nur auf Zuführung desjenigen Antigens mit Kontraktion reagiert, das zur Vorbehandlung des Tieres benutzt wurde;

2. daß bei Vorbehandlung des Tieres mit mehreren Antigenen der Uterus auf alle benutzten Antigene reagiert;

3. daß nach ausgelöster Kontraktion ein genügend langer Kontakt mit dem spezifischen Antigen bewirken kann, daß der Uterus nach Entfernung des Antigens und somit nach seiner Erschlaffung, bei erneuter Zufuhr des Antigens nicht mehr reagiert (Antianaphylaxie, Desensibilisierung) während seine Reaktionsfähigkeit auf andere Reize (z. B. Histamin oder im Falle mehrfacher Antigenvorbehandlung auf ein zweites Antigen) voll erhalten ist;

4. daß durch Zuführung antikörperhaltigen Serums die Reaktionsfähigkeit desensibilisierter Uteri wiederhergestellt werden kann, und schließlich

5. daß der Uterus aktiv oder passiv anaphylaktisch gemachter Tiere sich in dieser Versuchsanordnung gleichförmig verhält.

Der SCHULTZ-DALE-Versuch hat somit die Reproduktion des ganzen Geschehens der Anaphylaxie am isolierten Organ ermöglicht: Das Antigen trifft mit den zellständigen (sessilen, perfusionsfesten) Antikörpern zusammen und bei diesem Zusammentreffen erfahren die Zellen eine Reizung, wobei die Antikörper verbraucht werden, so daß das Organstück gegen eine zweite Antigenzufuhr refraktär wird. Der Vorgang ist durch größte Spezifizität ausgezeichnet, indem nur das zur Vorbehandlung benutzte, homologe Antigen wirksam sein kann.

Hier möchten wir eine versuchstechnische Bemerkung einschalten. Der SCHULTZ-DALE-Versuch wird oft dadurch gestört, daß die isolierten Uteri Spontankontraktionen ausführen. Diese sind zwar selten tonisch, doch kann es manchmal schwer sein zu beurteilen, ob eine Kontraktion kurz nach Antigenzusatz einen spezifischen Reizeffekt darstellt oder eine zufällige Spontankontraktion ist. Dabei hilft auch die Messung der „Latenzzeit", d. h. der Zeitspanne, die zwischen Antigenzusatz und Kontraktionsbeginn immer vorhanden ist, nicht, weil diese sehr stark variiert, und zwar nach unseren Beobachtungen bei Benutzung desselben Eiweißantigens zwischen 5 Sekunden und 2 Minuten. E. BÁRÁNY (1) hat nun die Beobachtung gemacht, daß, falls man beide Uterushörner eines Meerschweinchens gleichzeitig im selben Bad nach SCHULTZ-DALE aufhängt, Spontankontraktionen äußerst selten bei beiden Hörnern gleichzeitig auftreten. Wird eine wirksame Substanz, z. B. Histamin oder das spezifische Antigen bei anaphylaktischen Uteri zugeführt, so erfolgt die Kontraktion der beiden Uterushörner mit einem sehr kleinen zeitlichen Unterschied (Tabellen und Kurven s. bei E. BÁRÁNY), praktisch genommen im gleichen Augenblick. Eine solche gleichzeitige, tonische Kontraktion beider Uterushörner läßt sich nun mit größter Wahrscheinlichkeit als spezifischer Reizeffekt ansprechen, was die Sicherheit der Beurteilung der Ergebnisse dieser wichtigen Versuchsanordnung außerordentlich erhöht. Wir [KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (3, 4, 5), KALLÓS und PAGEL (6)] haben die geschilderte Versuchsanordnung („Doppelregistrierung" nach SCHULTZ-DALE-E. BÁRÁNY) in zahlreichen Arbeiten angewandt und als unentbehrlich erkannt. Einen weiteren Vorteil bedeutet, daß man nach E. BÁRÁNY (s. auch unsere eben erwähnten Arbeiten) von einem Meerschweinchen durch Teilung der Uterushörner mehrere Hornpaare gewinnen kann, was die Wiederholung und Variierung der Versuche am gleichen Objekt gestattet.

Bei weiteren Versuchen stellte sich heraus, daß nicht nur der isolierte Uterus, sondern auch andere blutfrei gespülte Organe anaphylaktischer Tiere auf Zusatz des homologen Antigens in typischer Weise reagieren. Dadurch konnte eine ziemlich ubiquitäre Verteilung der Antikörper im Organismus der Versuchstiere nachgewiesen werden.

DALE (1) hat so gezeigt, daß die isolierte Lunge des Meerschweinchens mit Bronchokonstriktion reagiert, wenn man das Antigen der Perfusionsflüssigkeit zusetzt. Diese Versuchsanordnung („Lungendurchströmungsversuch") wurde durch MANWARING und KUSAMA, ferner besonders durch KOESSLER und LEWIS ausgebaut. FRIEDBERGER und SEIDENBERG konnten zeigen, daß das Gefäßsystem anaphylaktischer Meerschweinchen bei Durchspülung mit Ringerlösung auf Antigenzusatz mit Dilatation reagiert. MANWARING, CHILCOPE und HOSEPIAN fanden, daß die Capillaren anaphylaktischer Hunde unter denselben Versuchsbedingungen auch eine erhöhte Permeabilität aufweisen, ja sogar durchlässig für Eiweißteilchen werden. PICK und HASHIMOTO (2) demonstrierten anaphylaktische Reaktionen der isolierten Meerschweinchenleber, DEISSLER und unabhängig von ihm wir (in unveröffentlichten Versuchen) solche der isolierten Gallenblase, KLINGE (1) der isolierten Milz, wir der Harnblase. SCHULTZ, ferner DALE (1) sowie BAN (unter DOERR) haben die Prüfung isolierter Dünndarmsegmente anaphylaktischer Tiere, welche auf Zusatz des homologen Antigens mit Kontraktion reagieren, zu einer wertvollen Methode ausgebaut.

Daß der Antikörpergehalt des Blutes auch beim ganzen Tier beim Zustandekommen der anaphylaktischen Reaktion keine Rolle spielt, wurde von COCA (5) an aktiv bzw. passiv anaphylaktisch gemachten Meerschweinchen besonders eindrucksvoll demonstriert. Er hat nämlich solche Meerschweinchen durch die Carotis entblutet und ihren Organismus mit dem Blut nichtanaphylaktischer Meerschweinchen durchspült und schließlich die gesamte Blutmenge durch solches Fremdblut ersetzt. Er konnte die Tiere etwa 6 Stunden lang am Leben erhalten und beweisen, daß ihre anaphylaktische Reaktionsfähigkeit voll erhalten geblieben war. KRITSCHEWSKI (1—9) und seine Schüler [besonders FRIEDE (2, 3)] haben an anaphylaktischen Fröschen nachweisen können, daß die anaphylaktische Reaktionsfähigkeit voll erhalten bleibt, wenn man das gesamte Blut der Tiere durch geeignete Salzlösungen ersetzt (Krystalloidfrösche).

Im Lichte dieser Versuche erscheint die allgemeine und die lokale Anaphylaxie als ein rein cellulärer Vorgang. In der Tat konnte man auch nachweisen, daß durch lokale Antigenapplikation in den verschiedensten Geweben Reaktionen ausgelöst werden können, die dem ARTHUS-Phänomen gleichen. So konnten D. SEEGAL, B. C. SEEGAL und JOST das ARTHUS-Phänomen im Pericardium, Herz und Aorta des anaphylaktischen Kaninchens durch lokale Einspritzung des homologen Antigens erzeugen, DAVIDOFF, B. C. SEEGAL und D. SEEGAL auch im Gehirn, KAISERLING und MATHIES in der Niere, KNEPPER (2) unter besonderen Versuchsbedingungen in verschiedenen Organen. Daß das Zustandekommen örtlicher anaphylaktischer Reaktionen vom Antikörpergehalt des Blutes unabhängig ist, hat KAHN (1—13) unter verschiedenen experimentellen Bedingungen eindeutig feststellen können [vgl. OPIE (1—4), SHOJI (1—6)]. DOERR (8) hebt hervor, daß die Auslösung des ARTHUS-Phänomens durch lokale Antigeneinspritzung wohl am Magen, nach den Untersuchungen seines Schülers SCHOLER aber nicht am Dünndarm möglich ist. DOERR (6) leitet aus diesem Versuch, ferner daraus, daß das ARTHUS-Phänomen in verschiedenen Organen nicht mit der gleichen Intensität ausfällt [Literatur s. bei DOERR (8)], ab, daß „eine durchaus rätselhafte Abhängigkeit von der Körperstelle, an der das Antigen injiziert wird, besteht". RIGLER (1, 2) hat aus den Versuchen von SCHOLER noch

weitergehende Konsequenzen ableiten und die Reaktionsunfähigkeit der Darmwand auf das Vorhandensein eines antianaphylaktisch wirkenden Fermentes (und zwar einer Histaminase, Torantil genannt) zurückführen wollen.

RIGLER (2) schreibt, daß „die Darmschleimhaut zum Unterschied von der Magenschleimhaut ein eigenes fermentatives Prinzip enthält, welches sowohl Histamin als auch die beim Zusammentreffen von allergischer Zelle und Antigen entstehenden histaminähnlichen sog. H-Substanzen zu zerstören bzw. ihr Auftreten von vornherein zu verhindern vermag. Neben der Darmschleimhaut enthält noch die Niere dieses Prinzip, ansonsten ist aber sein Vorkommen im Organismus verschwindend gering. ... Die Sonderstellung der Niere neben dem Darm ist verständlich, denn ihr fällt beim Versagen der Darmwandfunktion bekanntlich die Aufgabe zu, das in den Körper eingedrungene artfremde Eiweiß zu eliminieren. Aus diesem Grunde darf sie an allergischen Reaktionen nicht teilnehmen."

Es erscheint ungewöhnlich, daß ein Ferment nicht nur die Fähigkeit haben soll ein gewisses Substrat abzubauen, sondern darüber hinaus auch die, seine Entstehung aus zwei Reaktionskomponenten zu verhindern. Die teleologische Annahme, daß ein Resorptions- bzw. Ausscheidungsorgan, wie Darm- oder Niere, an allergischen Reaktionen „nicht teilnehmen darf" ist unseres Erachtens unzulässig und abwegig. Bei den sorgfältigen und mit umsichtiger Technik durchgeführten Untersuchungen von KAISERLING und OCHSE (unter KLINGE) ergab sich denn auch, daß die Resultate von SCHOLER wahrscheinlich auf eine fehlerhafte Technik zurückzuführen sind, da es den Autoren gelang, „gesetzmäßig, am spezifisch sensibilisierten Tiere durch lokales Einspritzen der Antigene vorwiegend in die Lymphplexus und in das lockere Bindegewebe der Darmwand das typische Bild der allergisch-hyperergischen Entzündung in allen Teilen der Darmwand hervorzurufen". Hinzu kommt noch, daß es uns selbst nicht gelungen ist, mit dem von RIGLER isolierten fermentativen Prinzip, dem Torantil, allergische Reaktionen zu verhindern und daß nach KENDALL und VARNEY isolierte Dünndarmsegmente von der Mucosa aus sowohl mit Histamin als auch mit dem spezifischen Antigen zu Kontraktion zu bringen sind. Damit fällt die experimentelle Stütze der Annahmen und Anschauungen von RIGLER. Da RIGLER dem Torantil auch eine therapeutische Bedeutung zugeschrieben hat, werden wir auf diese Frage nochmals zurückkommen.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß nach den Feststellungen von KAISERLING und OCHSE auch die Darmwand anaphylaktisch reagieren kann und die Unterschiede, die in den verschiedenen Teilen des Magen-Darmtractus diesbezüglich zutage treten, mit der anatomischen Beschaffenheit der reagierenden Gewebe gut zu erklären sind. Die Reaktion des Wurmfortsatzes ergab nach FISCHER und KAISERLING, ferner nach KAISERLING und OCHSE Bilder, die in mancher Hinsicht denen bei menschlicher Appendicitis entsprechen (vgl. hierzu MCINTOSH sowie die aufschlußreiche Arbeit von KAIJSER).

Für die Annahme, daß die Antikörper in den Zellen verankert sind und daß bei der Anaphylaxie eine celluläre Antigen-Antikörperreaktion vor sich geht, sprechen auch Versuche mit der sog. umgekehrten Anaphylaxie. Bei dieser [OPIE (1—4), OPIE und FURTH, SCHIEMANN und MEYER, ZINSSER und ENDERS, KELLETT] wird erst lokal oder intravenös Antigen eingespritzt und die anaphylaktische Reaktion nach Verlauf einer Inkubationszeit durch die Zuführung der korrespondierenden Antikörper ausgelöst. Es ließ sich nachweisen, daß das Antigen hierbei ebenfalls durch Zellen gebunden wird.

Bei Zuführung des Antigens direkt in die Blutbahn anaphylaktischer Tiere lassen sich von dem von uns beschriebenen Symptomenkomplex abweichende Krankheitsbilder erzeugen, wenn man nicht in die Jugularvene einspritzt, sondern andere Gefäßgebiete wählt [FORSSMAN (3, 4), ROTH und SZAUTER]. Die Erklärung hierfür ist, daß z. B. bei Einspritzung in die Carotis peripherwärts das antikörperhaltige Zentralnervensystem direkt getroffen wird und die

Reaktion zwischen Antigen und Antikörper sich dort abspielt, wodurch die Symptome bedingt werden. Die Teilkomponenten des anaphylaktischen Shockes haben SCHITTENHELM (1), ferner SCHITTENHELM und WEICHARDT (6) schon sehr frühzeitig auf lokale allergische Reaktionen in den reagierenden Geweben zurückgeführt und dabei wichtige Beziehungen zu menschlichen Krankheitsbildern herausstellen können, die uns noch beschäftigen werden.

Den schlußgültigen Beweis für den cellulären Sitz der anaphylaktischen Reaktion haben schließlich die Entdeckungen von FORSSMAN (1, 2, 3, 4) geliefert. FORSSMAN hat nämlich die Entdeckung gemacht, daß die Körperzellen von Meerschweinchen physiologischerweise ein alkohollösliches Antigen (über die Chemie dieses sog. FORSSMAN-Antigens hat neuestens BRUNIUS eine wertvolle und aufschlußreiche Monographie veröffentlicht) enthält, das nach BRUNIUS Kohlehydratcharakter besitzt. Gegen das FORSSMAN-Antigen kann man bei geeigneter Anwendung [FORSSMAN (1, 2), ORUDSCHIEW, DOERR (5), DOERR und HALLAUER (11)] beim Kaninchen leicht Antikörper erzeugen. Solche Kaninchenantisera sind imstande Meerschweinchen unter dem Bilde eines anaphylaxieähnlichen Zustandes zu töten [FORSSMAN (1, 2, 3), SACHS und NATHAN (6)]. Der Unterschied von der Anaphylaxie wird dadurch bedingt, daß die glatte Muskulatur des Meerschweinchens, die bei anaphylaktischen Tieren stark antikörperhaltig ist und deren Reaktion (Bronchospasmus) den anaphylaktischen Tod bedingt, nachweislich kein FORSSMAN-Antigen enthält. So spielt sich die Antigen-Antikörperreaktion bei Zuführung von FORSSMAN-Antiserum an anderen Stellen (hauptsächlich am Gefäßendothel) ab und der Tod erfolgt demgemäß durch eine allgemeine Endothelschädigung und dadurch bedingtes Lungenödem. Jedenfalls ist dieser Symptomenkomplex sehr beweisend dafür, daß der celluläre Sitz des Antikörpers oder Antigens für das Zustandekommen und für die Erscheinungsform der anaphylaktischen Reaktion maßgebend ist. [Auf die interessanten und bedeutenden übrigen Konsequenzen der Entdeckung des FORSSMAN-Antigens können wir an dieser Stelle nicht eingehen. Wir verweisen auf FORSSMAN (l. c.), SACHS (1, 2, 3), ferner H. SCHMIDT (1, 2).]

Schließlich sei noch angeführt, daß neuerdings auch in Gewebekulturen, die von allergischen Tieren angelegt oder durch Zusatz von Antiserum passiv allergisch gemacht worden sind, bei Zuführung des homologen Antigens anaphylaktische Reaktionen beobachtet werden konnten [BLOOM, SHERWOOD (1) u. a.].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sich die von uns referierten Untersuchungen mit Phänomenen befaßt haben, die dadurch zustande gekommen sind, daß ein lebender Organismus unter geeigneten Bedingungen mit einem geeigneten Stoff in innige Berührung gekommen ist und dadurch gegen den Stoff gerichtete, spezifische Antikörper gebildet hat, welche bei erneuter Berührung mit dem betreffenden Stoff, mit diesem in Reaktion getreten sind. Unter den von uns genannten Bedingungen waren die reagierenden Antikörper nicht frei (humoral), sondern zellständig vorhanden und ihre Reaktion mit dem Antigen hat die genannten Phänomene, die sich klinisch als Krankheitserscheinungen äußerten, ausgelöst. Die Art der Erscheinungen wird hierbei durch den Reaktionsort bedingt, d. h. entweder durch den vornehmlichen Sitz der Antikörper, oder bei lokaler Applikation des Antigens, durch die Stelle der Einbringung und hängt letzten Endes von der Qualität bzw. Funktion der reagierenden Zellen ab. Spielt sich eine Antigen-Antikörperreaktion dieser Art im

Organismus im großen Stil ab, so kann die mannigfache Reizung antikörperhaltiger Zellen zu einem Reizeffekt führen, der mit dem Leben nicht vereinbar ist (anaphylaktischer Shock). Die Reizung, die die Zellen bei dem Vorsichgehen der Antigen-Antikörperreaktion erfahren, beruht, wie erwähnt, nicht auf einer Änderung ihrer Reaktionsfähigkeit, sondern stellt die normale Reaktion der betreffenden Zellart auf den Reiz dar, den dieses Geschehen ausübt. Sie beruht also auch nicht auf einer Überempfindlichkeit, wie das vielfach angenommen wird. Doch stellt der Antikörpergehalt der Zellen eine solche Besonderheit dar, daß es uns berechtigt erscheint Organismen, die durch die Anwesenheit solcher Antikörper in die Lage versetzt sind, beim Kontakt mit dem spezifischen Antigen eine solche Gewebsreizung zu erfahren, *allergisch* zu nennen. Damit ist aber im ursprünglichen Sinne von PIRQUET nichts präjudiziert, also weder, daß die Zellreizung infolge der Antigen-Antikörperreaktion eigentümliche Formen annehmen muß, die für diese Reizung charakteristisch sind, noch daß alle Arten der Antigen-Antikörperreaktion in lebenden Organismen mit Zellreizungen verbunden sein müssen. Wir kennen ja Antigen-Antikörperreaktionen, wie z. B. die antitoxische Immunität, die gerade die sonst vorhandene krankmachende Wirkung des Antigens hemmen oder aufheben. Auch die Träger solcher Antikörperfunktionen müssen als allergisch bezeichnet werden [vgl. über die Zusammengehörigkeit der Anaphylaxie und Immunität und ihre Zugehörigkeit zu der Allergie KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (2)].

Durch diese Ausführungen ist noch nicht klargestellt, welche Stoffe und auf welchem Wege sie eine Antikörperbildung im obigen Sinne auszulösen imstande sind, wie die Spezifizität der Antikörper bedingt wird, wodurch die zellständige Antigen-Antikörperreaktion krankmachend wirkt und worin funktionell und morphologisch diese krankmachende Wirkung ihren Ausdruck findet.

III. Antigene, Antikörper, Spezifizität, Wege der Allergisierung.

„Man wird annehmen müssen, daß die Fähigkeit, Antikörper zu binden, auf die Anwesenheit einer spezifischen Atomgruppe des Giftkomplexes zurückzuführen ist, der zu einer bestimmten Atomgruppe des Antitoxinkomplexes eine maximale spezifische Verwandtschaft zeigt und sich an sie leicht anfügt wie Schlüssel und Schloß nach einem bekannten Vergleich von EMIL FISCHER"
(P. EHRLICH).

1. Vorbemerkungen.

Bei dem Ausbau der Lehre über Antigene, Antikörper und ihre Reaktionen, insbesondere auch bei der näheren Erforschung der von uns bereits vielfach erörterten Spezifizität solcher Reaktionen, hat neben dem Anaphylaxieversuch der Versuch in vitro, und zwar in Form serologischer Reaktionen, eine sehr bedeutende Rolle gespielt.

Bezüglich geschichtlicher und methodologischer Einzelheiten möchten wir in erster Linie auf die grundlegenden Arbeiten von PAUL EHRLICH und seiner Schüler, ferner auf die ebenfalls unentbehrlichen Ausführungen von ARRHENIUS, ASCHOFF, BORDET, BRUCK, BRUNIUS, DOERR (1—6), v. DUNGEN, FORSSMAN, LANDSTEINER (1, 2, 3), MICHAELIS, PICK und SILBERSTEIN, SACHS (1, 2), SACHS und A. KLOPSTOCK, H. SCHMIDT (2), WEICHARDT (1), WELLS und ZINSSER verweisen.

Wir haben bereits erwähnt, daß bei der Injektion von Antigenen, z. B. zur Erzeugung der Anaphylaxie, neben den für die Anaphylaxie verantwortlichen

zellständigen Antikörpern auch Antikörper in der Blutflüssigkeit auftreten, die durch in vitro-Reaktionen nachweisbar sind.

Eine solche in vitro-Reaktion, nämlich die Präcipitation beim Zusammentreffen von Antigen und Antikörper, haben wir bereits erwähnt. Wir besitzen aber auch andere Methoden, um eine Antigen-Antikörperreaktion nachzuweisen, nämlich 1. die Neutralisierungsreaktion, d. h. den Nachweis der Tatsache, daß die Mischung von Antigen und Antikörper in geeignetem Zustand in vitro die Wirkung des Antigens in vivo aufhebt (z. B. Toxin-Antitoxinbindung usw.), 2. die Komplementbindungs- bzw. Ablenkungsreaktion, ferner 3. die Hemmungsreaktion und schließlich 4. die Reaktionen, die Antikörperwirkungen nachweisen lassen, welche gegen große Antigenkomplexe, namentlich Zellen (z. B. Blut- oder Gewebszellen, Bakterien usw.) gerichtet sind, wie die Agglutination, Cytolyse, Beeinflussung der Phagocytose usw.

Es ist anzunehmen, daß den verschiedenen Antikörperfunktionen ein einheitlicher Antikörper zugrunde liegt, der je nach Lokalisation und Milieubedingungen sowie Beschaffenheit des Antigens sich als neutralisierender, präcipitierender, komplementbindender, lytischer usw. Antikörper nachweisen läßt. Für diese *„unitarische Auffassung"* sprechen gewichtige Gründe, gegen sie nur scheinbare Argumente, wir können hier auf die Diskussion dieses Problems nicht näher eingehen, sondern verweisen auf die eingangs erwähnten Arbeiten.

Die *unitarische Auffassung der Antikörperfunktionen* hat unseres Erachtens eine wichtige Konsequenz, sie macht es nämlich selbstverständlich, daß die von uns hier hauptsächlich behandelte Anaphylaxie nur ein spezieller Fall der in vivo ablaufenden Antigen-Antikörperreaktionen ist, sie ist daher mit anderen Reaktionsformen, wie z. B. mit der Immunität, wesensverwandt [vgl. hierzu die grundlegenden Arbeiten von SCHITTENHELM und WEICHARDT (5) über die Rolle der Überempfindlichkeit bei der Immunität]. Beide Reaktionsformen sind Äußerungen einer bestehenden Allergie. Auf diese besondere Frage sind wir vor kurzem in diesen Ergebnissen näher eingegangen [KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (2)], so daß ihre Besprechung an dieser Stelle unterbleiben kann [vgl. hierzu auch die wichtigen Ausführungen von DOERR (1—6)].

2. Antigene und Spezifizität.

Die *Antigene* können einstweilen nur biologisch definiert werden, und zwar als Stoffe, die befähigt sind a) unter bestimmten Bedingungen auf immunisatorischem Wege eine spezifische Antikörperbildung zu veranlassen und b) sich mit ihren homologen Antikörpern zu verbinden, wobei je nach den Bedingungen, unter welchen die Bindung stattfindet, eines der von uns vorher erwähnten Reaktionsphänomene auftritt.

Die frühesten Erfahrungen haben bereits gezeigt, daß wie SACHS (2) sich ausdrückt „alle genuinen Stoffe pflanzlicher und tierischer Herkunft" Antigene im Sinne der obigen Definition sind, und zwar vor allem dann, wenn sie auf Organismen einwirken, für die sie artfremd sind *(Heteroantigene)*. P. EHRLICH konnte dann bald nachweisen, daß in lebenden Organismen außerdem noch Stoffe vorkommen können, die für andere Individuen derselben Art Antigene sind *(Isoantigene)*. In der neueren Phase der Allergieforschung konnten schließlich noch zwei Antigenarten aufgezeigt werden, und zwar das sog. *gruppenspezifische Antigen* von FORSSMAN und die *Autoantigene*. Die Existenz der Autoantigene konnte vor allem durch SACHS und seine Schule sichergestellt werden, indem aufgezeigt werden konnte, daß unter experimentellen und — was hier vorweggenommen werden soll — pathologischen Bedingungen auch körpereigene Stoffe als Antigene zur Wirksamkeit gelangen können.

Die ersten erkannten Antigene gehörten alle zu der Klasse der genuinen Eiweißkörper, später konnte gezeigt werden, daß es auch Lipoide und Kohlehydrate gibt, die unter bestimmten Bedingungen als Antigene wirksam sein können. Damit sind also alle drei Stoffarten organischer Natur als Antigene definiert.

Allerdings müssen auf Grund experimenteller Erfahrungen einige Einschränkungen gemacht werden. Bezüglich der *Eiweißkörper* muß festgestellt werden, daß nur solche lösliche und nicht irreversibel denaturierte Eiweißkörper antigen wirken können, die im intermediären Stoffwechsel aufgespalten werden können. WELLS konnte den Nachweis führen, daß racemisierte Eiweißkörper, die zwar löslich, aber durch die proteolytischen Enzyme des Organismus nicht aufspaltbar sind, keine Antikörperbildung veranlassen können [vgl. die Diskussion bei LANDSTEINER, ferner die aufschlußreichen Versuche von DOERR und GIRARD (10)]. Ferner muß noch auf eine weitere Bedingung hingewiesen werden, daß nämlich nur solche Eiweißkörper als Antigene wirksam sein können, die aromatische Gruppen (Tyrosin, Tryptophan) enthalten. So ist z. B. Gelatine (PICK und SILBERSTEIN, WELLS) mangels solcher Gruppen kein Antigen.

NATHAN und uns gelang (1931—32) die Kuppelung von Gelatine mit aromatischen Diazoverbindungen. Die so gewonnenen Körper waren Antigene. Die von Kaninchen gewonnenen Antisera zeigten einen hohen Präcipitintiter und machten Meerschweinchen gegen die Verbindung passiv anaphylaktisch (Shock- und SCHULTZ-DALE-Versuch). Die Antisera präcipitierten Gelatine nicht, und Gelatine konnte auch bei den passiv anaphylaktisch gemachten Meerschweinchen keine Erscheinungen auslösen. Damit ist der direkte Beweis erbracht, daß die Ergänzung von Eiweißkörpern mit aromatischen Gruppen, falls sie solche nicht besitzen, ihnen die Fähigkeit verleiht als Antigen zu wirken, wobei aber die Antikörper nur mit der neu entstandenen „Komplexverbindung" (LANDSTEINER) reagieren und nicht mit dem Ausgangsmaterial [vgl. die Versuche mit Gelatinediazo-Arsanilsäure von HOOKER und BOYD (2) 1933, die zu analogen Resultaten geführt haben].

Was die zwei anderen Stoffklassen, die *Lipoide* und *Kohlehydrate* betrifft, so konnte LANDSTEINER in grundlegenden Untersuchungen feststellen, daß die physikalische Beschaffenheit ihrer Lösungen, wahrscheinlich insbesondere die Teilchengröße, so beschaffen ist, daß sie oft nicht direkt die Antikörperbildung veranlassen können, sondern nur dann, wenn sie mit einem artfremden Eiweißkörper kombiniert werden („*Kombinationsimmunisierung*" nach LANDSTEINER). Die Lipoid bzw. Kohlehydratkomponente des Kombinationsproduktes (die Frage ob dieses eine chemische [LANDSTEINER] oder rein adsorptive [SACHS] Verbindung zwischen Eiweiß und den genannten Komponenten darstellt, steht noch offen) wird nach LANDSTEINER *Haptен* genannt. Haptene sind also Antigenteile, die nur nach „Komplettierung" durch eine zweite Komponente (z. B. Eiweiß) eine Antikörperbildung veranlassen können. Die Haptene zeichnen sich im allgemeinen auch dadurch aus, daß ihnen oft die Fähigkeit fehlt, in vitro und in vivo mit ihren Antikörpern sinnfällig zu reagieren, sie sind vielmehr nur imstande, die sinnfälligen Erscheinungen der Reaktionen (z. B. in vitro die Präcipitation, in vivo anaphylaktische Erscheinungen) die mit dem Kombinationsprodukt zu erhalten sind, spezifisch zu hemmen.

Es wurde vermutet, daß die Haptene deswegen komplettiert werden müssen, weil ihre Micellengröße nicht ausreicht, um die Antigenfunktionen auszuüben (ZINSSER u. a.). In diesem Sinne können Versuche verwertet werden, in denen es gelungen ist Haptene verschiedener Art durch an sich nicht antigene, aber durch eine große Oberfläche ausgezeichnete und stark adsorbierende Stoffe, wie Kollodiumsuspensionen, Tapioka, Kaolin u. a., zu komplettieren. Diese Methode wurde von ZOZAYA, FREUND, HEKTOEN und WALKER (4), H. SCHMIDT, KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (3) ferner KALLÓS und ZOBOLI [s. bei KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (2)] mit Erfolg angewandt. LANDSTEINER hebt hervor, daß man derart nur Stoffe komplettieren kann, die an sich eine schwache antigene Wirksamkeit besitzen. Da alle erwähnten Versuche durch Injektion des Haptenadsorbates vorgenommen wurden, fragt es sich auch, wie weit der Zusatz von Kolloidum usw. die Komplettierung der Haptene durch körpereigenes Eiweiß begünstigt, vielleicht indem er ihre schnelle Resorption verhindert.

Allergisierungsversuche mit komplettierten *Lipoiden* wurden von K. MEYER (1, 2), SACHS (4), A. KLOPSTOCK (1, 2), GEORGI und FISCHER, DOERR und HALLAUER (11),

WITEBSKY (1, 2, 3) u. a. mit Erfolg ausgeführt. Diese Versuche, insbesondere die von SACHS und seiner Schule (WITEBSKY, s. S. 269), haben zu bedeutsamen Ergebnissen geführt, da man gerade in dieser Körperklasse wichtige Autoantigene entdecken konnte, die z. B. in der Pathologie und Serologie der Lues eine sehr bedeutsame Rolle spielen.

Auf die Allergisierungsversuche mit *Kohlehydraten* werden wir im späteren noch zurückkommen. BLOCH, LABOUCHÈRE und SCHAAF (3), ferner UHLENHUTH und REMY (3—6) haben solche Versuche unternommen. Eine große Bedeutung erlangten die Kohlehydrathaptene durch die Entdeckungen von HEIDELBERGER, nach welchen sie für die Spezifizität der Bakterientypen verantwortlich sind. Durch HEIDELBERGER wurden insbesondere bezüglich der Pneumokokken mustergültige Analysen ausgeführt, die für die Immunbiologie, Bakteriologie, Hygiene und nicht zuletzt auch für die Therapie der Pneumokokkenerkrankungen von gleich großer, grundlegender Bedeutung sind. Wir müssen uns an dieser Stelle darauf beschränken, diese Arbeiten nur insoferne zu berühren, als sie mit unserer Fragestellung direkt in Beziehung stehen.

Alle Antikörper, deren Entstehung durch die beschriebenen Antigenarten induziert wurde, zeichnen sich wie erwähnt durch ihre *Spezifizität* aus, die nach LANDSTEINER (1) darin besteht, „daß ein bestimmtes Immunserum nur auf eine unter einer Anzahl biologisch ähnlicher Substanzen einwirkt".

Durch die Untersuchungen von BORDET u. a. [s. bei LANDSTEINER (1)] wurde als erste Spezifizität die *Artspezifizität* der Proteine bekannt, die wahrscheinlich allen Eiweißkörpern, die in den Organismen vorkommen, zu eigen ist [Ausnahme z. B. *Linseneiweiß*, UHLENHUTH (2), vgl. die Diskussion bei DOERR (5) und LANDSTEINER (1)]. Darüber hinaus sind aber die einzelnen Eiweißkörper, wie z. B. die Eiweißbestandteile des Blutes (Hämoglobin, Fibrinogen, Albumin, Globuline), der Milch, der einzelnen Organe usw. innerhalb einer Art serologisch verschieden *(Eigenspezifizität)*. Doch zeigen die Reaktionen immer ein Übergreifen auf Substrate von nahestehenden Arten, was nur zwei Erklärungsmöglichkeiten zuläßt, und zwar die Annahme einer partiellen *Substratgemeinschaft* bei den verschiedenen Arten oder die einer *Substratverwandtschaft*, wobei aus der Tatsache, daß die Antikörper mit dem homologen Antigen stärker reagieren als mit den verwandten Substraten, eine quantitative Definition der Spezifizität abgeleitet werden kann. Die serologische Spezifizität ist in diesem Sinne nach LANDSTEINER (1) Ausdruck der „disproportionalen Wirkung einer Reihe ähnlicher Agentien auf eine Reihe verwandter Substrate".

Die berührten Probleme der Spezifizität werden von verschiedenen Gesichtspunkten aus auch in den Arbeiten von DOERR (1—6), MARRACK (1), SACHS (1, 2), H. SCHMIDT (2), ROESSLI sowie FABRY u. a. besprochen.

Die Verschiedenheit und die Verwandtschaft der Substrate, d. h. der Antigene, beruht, wie es P. EHRLICH als erster postuliert hat und wie es heute als sichergestellt erachtet werden kann, auf ihrer *chemischen Konstitution*.

Den ersten direkten Beweis hierfür lieferten die Untersuchungen von WELLS (1) und seinen Mitarbeitern mit krystallisierten Pflanzenproteinen als Antigene, bei denen ein absolutes Zusammengehen der chemischen und immunbiologischen Verwandtschaft nachgewiesen werden konnte. OBERMAYER und PICK (zit. nach der Darstellung von PICK und SILBERSTEIN) konnten durch chemische Eingriffe, namentlich durch die Einwirkung von Salpeter- bzw. salpetriger Säure und Jod, Eiweißkörper so verändern, daß ihre ursprüngliche Art- und Eigenspezifizität aufgehoben wurde und einer neuen Spezifizität Platz gab. PICK und SILBERSTEIN beschreiben diese Grundversuche wie folgt:

„Die experimentellen Grundlagen des soeben Auseinandergesetzten werden durch folgende von OBERMAYER und PICK festgestellte Tatsachen gegeben: Jodiert oder nitriert man präcipitinogen wirkende Eiweißkörper oder unterwirft dieselben einem Diazotierungsverfahren, so werden die antigenen Eigenschaften derartig veränderter Eiweißkörper nicht zerstört, sondern nur in ihrer Spezifizität so umgestaltet, daß die Artspezifizität des

betreffenden Eiweißes verschwunden ist. Dies erhellt am sichersten daraus, daß solche substituierte Eiweißantigene nunmehr imstande sind, auch bei jener Tierart, der sie selbst entstammen, immunisierend zu wirken, also sich so verhalten, wie artfremde Antigene. Stellt man z. B. aus Kaninchenserumeiweiß durch Behandlung mit konzentrierter Salpetersäure ein Nitroeiweiß, das sog. Xanthoprotein, dar, so gelingt es leicht, mit diesem auch Kaninchen zu immunisieren und ein Immunpräcipitin zu erhalten, das sich in seiner Wirkung nicht von einem anderen unterscheidet, welches mit einem Xanthoprotein artfremder Abstammung hergestellt worden war. Die so gewonnenen Immunsera — einerlei wessen Ursprungs die benutzten Nitroeiweißkörper waren — vermögen mit den Xanthoproteinen der ganzen Tierreihe, ja sogar mit Pflanzenxanthoproteinen spezifisch zu reagieren, während sie die Fähigkeit, mit dem normalen Serumeiweiß zu präcipitieren, mehr oder weniger eingebüßt haben. Ähnliche Verhältnisse bieten die jodierten und diazotierten Eiweißkörper dar."

PICK leitet aus den beschriebenen und ähnlichen Versuchen ab, daß die Änderung der Spezifizität in allen diesen Fällen „hauptsächlich durch den Charakter und die Stellung der substituierenden Gruppe im aromatischen Kern und die den Substitutionsprozeß begleitenden Änderungen der Gesamtstruktur des Moleküls" bedingt wurde. Daraus soll hervorgehen, „daß die artspezifische Gruppierung im Eiweißmolekül in der Hauptsache von Gruppen beeinflußt wird, welche mit dem aromatischen Kern des Eiweißes zusammenhängen", eine Folgerung, die LANDSTEINER (1) auf Grund seiner eingehenden und grundlegenden Untersuchungen und der Angaben der Literatur zumindest dahingehend einschränken zu müssen glaubt, daß „verschiedenartige eingreifende Reaktionen die Artspezifizität aufheben oder beeinträchtigen, auch wenn sie nicht mit Substitutionen der aromatischen Ringe einhergehen. Ob trotzdem die Anschauungen von OBERMAYER und PICK über die vorwiegende Bedeutung aromatischer Kerne für die artspezifischen Reaktionen zutreffen, ist vorläufig nicht zu entscheiden."

Weitere Fortschritte konnten erst erreicht werden, als LANDSTEINER (1, 4) die sog. *Hemmungsreaktion* einführte, die es erst gestattete, nicht nur die Wirksamkeit der Kombinationsprodukte, sondern auch die der neu eingeführten Komponenten selbst und verwandter einfacher Verbindungen zu prüfen, und zwar sowohl in vitro als auch in vivo, im Anaphylaxieversuch. LANDSTEINER und seine Mitarbeiter stellten aus Eiweißkörpern zahlreiche Kupplungsprodukte (Komplexantigene) und später auch andere synthetische Antigene dar und konnten aus ihren Untersuchungen eine Reihe grundlegender Schlüsse ziehen.

LANDSTEINER (1, 2) stellte zuerst zahlreiche Kupplungsprodukte von Eiweiß und Diazofarbstoffen (aus aromatischen Derivaten) dar und konnte dabei eine neue „konstitutive" oder „Chemospezifizität" bei teilweiser Erhaltung der Artspezifizität beobachten. Doch konnte durch Verwendung von z. B. Pferdeazoprotein zur Allergisierung und Hühnerazoprotein zum Antikörpernachweis klar gezeigt werden, daß die Spezifizität solcher Produkte in der Hauptsache auf der Azogruppe beruht. Darüber hinaus konnte erwiesen werden, daß die Azokomponenten allein sowohl in vitro die Präcipitinreaktion als auch in vivo die Anaphylaxie spezifisch zu hemmen imstande sind, was nicht anders als so zu erklären ist, daß diese *Haptene* imstande sind die homologen Antikörper zu binden, ohne eine wahrnehmbare Reaktion (Ausfällung in vitro, anaphylaktische Störungen in vivo) hervorzurufen [vgl. hierzu MARRACK und SMITH (2), die nachgewiesen haben, daß zwischen Immunserum und Hapten eine Bindung stattfindet, die die Diffusionsfähigkeit des Haptens stark herabsetzt].

Diese Untersuchungen konnten vor allem durch die Schule von SACHS, namentlich durch A. KLOPSTOCK und SELTER (4—7), ferner von K. MEYER und ALEXANDER (3), sowie NATHAN und uns u. a. bestätigt und erweitert werden. W. JADASSOHN und SCHAAF (5) lieferten ebenfalls wichtige Beiträge und konnten die Angaben von LANDSTEINER auch im SCHULTZ-DALE-Versuch bestätigen. A. KLOPSTOCK und SELTER (4—7) konnten nachweisen, daß die Komplettierung der Haptene (diazotiertes Atoxyl) durch einfaches Mischen mit Serum erfolgen kann, wobei aber, wie LANDSTEINER (1) auf Grund der sorgfältigen Analyse von HEIDELBERGER und KENDALL hervorhebt, ebenfalls Kupplungsprodukte entstehen. NATHAN und seine Mitarbeiter (1, 2, 4, 5) erzielten Antikörperbildung mit wirksamen

chemischen Produkten (Salvarsanpräparate) bei intra- oder subcutaner Injektion wahrscheinlich durch Komplettierung derselben mit körpereigenem Eiweiß. A. KLOPSTOCK und SELTER (4—7) konnten in ihren Anaphylaxieversuchen dieselbe Erfahrung machen. NATHAN und wir vermochten bei unseren weiter oben erwähnten Gelatineversuchen zu zeigen, daß die Diazokomponente allein imstande war, die Anaphylaxie zu hemmen. KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (3) haben den Nachweis erbracht, daß man mit Myosalvarsan, das an Tapioka adsorbiert war (vgl. das weiter oben über solche Adsorbate Gesagte), Meerschweinchen anaphylaktisch machen kann, und analysierten diesen für die menschliche Pathologie wichtigen Spezialfall. LAUF hat die Versuche auch auf andere Salvarsanpräparate ausgedehnt und erhielt gleichlautende Befunde. LANDSTEINER und JACOBS (3) konnten jüngst in umfangreichen Versuchen bei mit Neosalvarsan (Arsphenamin) vorbehandelten Meerschweinchen die Befunde von KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (3) bestätigen.

In späteren Versuchen wurden von LANDSTEINER Komplexantigene mit aliphatischen Seitenketten dargestellt und ihre Chemospezifizität und deren Beruhen auf dem neueingeführten Radikal festgestellt.

Sowohl bei den Azoproteinen als auch bei den Komplexantigenen mit aliphatischen Seitenketten, ergaben sich auch schwächere *Verwandtschaftsreaktionen,* und zwar Hemmungen der Präcipitation durch mit dem Hapten verwandte chemische Verbindungen. Es konnte aber der wichtige Befund erhoben werden, daß z. B. *stereoisomere Verbindungen,* wie d- und l-para-Amino-benzoylphenylaminoessigsäure, l-, d- und m-Weinsäure *streng spezifische Antikörperbildung veranlassen,* so daß man solche Verbindungen mit Hilfe der homologen Antisera leicht unterscheiden kann. Der letztgenannte Befund erfuhr eine schöne Bestätigung und gleichzeitig auch direkte Bedeutung für die menschliche Pathologie bei der Analyse eines Falles von Resorcinallergie durch NATHAN und STERN (6), bei dem gezeigt werden konnte, daß nur Resorcin und nicht seine beiden stereoisomeren Verbindungen (Brenzkatechin und Hydrochinon), allergische Erscheinungen hervorrufen konnte.

AVERY und GOEBEL (1), ferner AVERY und BABERS stellten Zuckerproteine dar, und zwar Phenol-β-glucosidoazoglobulin bzw. -Albumin, sowie Phenol-β-galactosidoazoglobulin bzw. -Albumin. Die Zuckerkomponenten dieser Komplexantigene sind identische Derivate von Glucose bzw. Galactose, somit also nur durch die räumliche Stellung eines einzigen Kohlenstoffatoms verschieden. Diese Zuckerproteine (kurz Glucoglobulin bzw. Albumin und Galactoglobulin bzw. Albumin) konnten Kaninchen allergisch machen und mit den von diesen gewonnenen Antisera vermochten Meerschweinchen passiv anaphylaktisch gemacht zu werden. Ebenso gelang es auch Meerschweinchen mit den Zuckerproteinen aktiv allergisch zu machen. Bei der Reinjektion der Meerschweinchen konnte nachgewiesen werden, daß 1. bei den gegen Glucoalbumin bzw. -globulin aktiv oder passiv anaphylaktisch gemachten Tieren beide Glucoproteine auslösend wirkten. Das Hapten (d. h. der eiweißfreie Glykosidanteil) konnte den Shock nicht auslösen, wohl aber temporär shockverhütend (antianaphylaktisch) wirken; Galactoproteine waren bei diesen Tieren unwirksam; 2. bei den gegen die Galactoproteine aktiv oder passiv allergisch gemachten Tieren nur die Galactoproteine bzw. Glykoside im obengenannten Sinne wirksam waren; die Glucoverbindungen waren also bei diesen Tieren unwirksam. Daraus folgt, daß die Spezifizität der obengenannten Verbindungen auch nicht durch die Eiweißkomponente, sondern durch das chemospezifische Hapten bedingt war. In diese Gruppe gehören noch die wichtigen Untersuchungen mit den Pneumokokkenkohlehydraten, die HEIDELBERGER in reiner Form dargestellt hat. Er konnte z. B. nachweisen, daß das Polysaccharid von Typ III-Pneumokokken ein Polymerisationsprodukt der Aldobionsäure ist. Seine Mitarbeiter (GOEBEL und AVERY) konnten aus diesem Polysaccharid auf synthetischem Wege einen para-Aminobenzyläther darstellen und durch Diazotierung an Pferdeglobulin kuppeln. Das so erhaltene Produkt gab nun — im Gegensatz zum reinen Typ III-Polysaccharid, das nur Hapteneigenschaften besitzt — eine typenspezifische Präcipitationsreaktion mit Typ III-Kaninchenantiserum auch in der Verdünnung 1 : 500000, ferner konnte man mit ihm Kaninchen gegen eine virulente Typ III-Pneumokokkeninfektion immunisieren, wobei in ihrem Serum reichlich Präcipitine aufgetreten sind. Es soll noch darauf verwiesen werden, daß das Serum solcher immun gemachter Kaninchen, auf Meerschweinchen übertragen, diese gegen das homologe Polysaccharid passiv anaphylaktisch macht [s. auch die Untersuchungen von AVERY und HEIDELBERGER (3), ferner AVERY und TILLET (4)], ein weiterer Beweis für die Wesensverwandtschaft von Anaphylaxie und Immunität.

Wichtige Untersuchungen über Phenylarsinsäureazoglobuline verdanken wir HAUROWITZ. Er konnte durch Analyse und Berechnung ermitteln (und zwar auf Grund der von SVEDBERG festgestellten Molekulargewichte der Eiweißkörper), daß jedes Globulinmolekül bis zu 104 Azoreste („determinante Gruppen") binden kann, daß aber die Anwesenheit einer einzigen As-Gruppe im Antigenmolekül bereits genügt, um die Bildung von Antikörpern gegen die As-haltige determinante Gruppe zu veranlassen. Bei der Injektion von Pferdeazoglobulin entstehen nach der Feststellung von HAUROWITZ mindestens 3 Arten von Antikörpern: 1. solche gegen die determinante As-Azogruppe, 2. artspezifische Pferdeantikörper, 3. Antikörper gegen den Gesamtkomplex des Pferdeazoglobulins. Das homologe Antigen, nämlich das Pferdeazoglobulin, präcipitiert alle drei Antikörperarten, während z. B. Kaninchenazoglobulin mit der gleichen Determinante nur mit den unter 1. genannten Antikörpern reagieren kann und natives Pferdeglobulin nur mit denen der Gruppe 2.

So erklärt sich, daß alle diese Reaktionen äußerst kompliziert sind und je nach Art des Prüfungsantigens unterschiedlich verlaufen trotz Gleichheit der Haptenkomponente. Hinzu kommt bei der Allergisierung die Tatsache, daß nicht alle Antigene biologisch gleichwertig sind. Biologisch stärkere Antigene können vorwiegend oder allein zur Geltung kommen (d. h. Antikörperbildung veranlassen), wenn man mit Antigengemischen, wie es biologische Produkte z. B. immer sind, allergisiert. DOERR (5), ferner SACHS (1, 2) behandeln die wichtige Frage der sog. Konkurrenz der Antigene ausführlich. Bei ziemlich gleichwertigen Antigenen ist die simultane Allergisierung in erstaunlichem Maße möglich, HEKTOEN und BOOR (1) konnten z. B. Kaninchen gleichzeitig mit 35 Antigenen allergisieren und aus den so gewonnenen Antiseren die Präcipitine durch jeweiligen Zusatz eines Antigens nach und nach entfernen [HEKTOEN und DELVES (3)]. Zu dieser Frage hat auch HEIMANN aus dem SACHSschen Laboratorium interessante Beiträge geliefert. Die antigene Wirkung wird also selbstverständlich bei Komplexantigenen nicht *allein* durch die neueingeführte determinante Gruppe, sondern auch durch die eigenen determinanten Gruppen des Eiweißes bestimmt, was viele Autoren, wie z. B. KURTZ, SOX und MANWARING, außer acht gelassen zu haben scheinen.

In der Folgezeit untersuchte LANDSTEINER das serologische Verhalten kurzer Peptidketten (Glycylglycin, Glycylleucin usw.) und kam zu dem Ergebnis, daß „von den Eiweißbausteinen wenigstens mehrere hundert serologisch verschiedene kurze Peptidketten" hergestellt werden können, was zur Erklärung der Mannigfaltigkeit der Reaktionen wesentlich beiträgt. Führt man Hemmungsreaktionen in Eiweißantisera mit Eiweißabbauprodukten bekannter Zusammensetzung aus, so wird man vielleicht die determinante Gruppe der verschiedenen Eiweißarten ermitteln können. Vielversprechende Versuche in dieser Richtung wurden bereits von LANDSTEINER (1, 2) unternommen.

Ganz neuerdings ist es LANDSTEINER (1, 2) schließlich gelungen, zu zeigen, daß die Haptenkomponente der Azoproteine durch die Kuppelung der in Frage kommenden Anilsäuren mit Resorcin oder Tyrosin Azofarbstoffe ergibt, die 1. bei mit dem korrespondierenden Azoprotein allergisch gemachten Meerschweinchen in sehr kleinen Dosen einen typischen anaphylaktischen Shock hervorrufen und 2. die homologen Antisera stark präcipitieren können. Mit diesen Versuchen ist eindeutig bewiesen, daß die Haptene mit den Antikörpern wirklich in Reaktion treten, wobei auch ermittelt werden konnte, daß von den untersuchten Verbindungen, Azoproteine bzw. Azofarbstoffe aus p-Amino-Succinanilsäure, p-Amino-Adipanilsäure bzw. p-Amino-Suberanilsäure, die stärksten Reaktionen bei Verwendung der letztgenannten Säure erhalten werden konnten: bei einem Derivat also, das die längste aliphatische Kette enthält. Die Präcipitierbarkeit der erhaltenen Azofarbstoffe kann darauf beruhen, daß sie trotz ihres niedrigen Molekulargewichtes eine eigentümliche Konstitution besitzen, die „wie fettartige Gruppen die Bildung kolloidaler Lösungen begünstigen und die Löslichkeit in Wasser herabsetzen".

LANDSTEINER (1, 2) konnte aus den hier kurz referierten Tatsachen bereits eine ganze Reihe chemischer Gesetzmäßigkeiten über die Art und die notwendige Stellung der determinanten Gruppen in Eiweißverbindungen ableiten. Wir müssen uns versagen auf seine diesbezüglichen Ausführungen an dieser Stelle näher einzugehen, zumal da bislang das eigentliche Rätsel der Chemospezifizität trotz der großartigen geleisteten Arbeit nicht gelöst werden konnte, da man nicht von vornherein sagen kann, ob zwei chemisch verwandte Verbindungen

immunbiologisch sich als verwandt erweisen werden oder nicht. Ebensowenig gelingt es bei chemisch einander ferner stehenden Verbindungen eine serologische Verwandtschaft a priori auszuschließen. Als sicheres Ergebnis der bisher ermittelten tatsächlichen Befunde kann LANDSTEINER (2) doch sagen, daß „diese Erscheinungen kaum in anderer Weise zu deuten sind als durch eine räumliche Anpassung der Antikörper, entsprechend der von EHRLICH im Anschluß an E. FISCHERs Anschauungen über Enzymwirkungen aufgestellten Hypothese".

Dieser Schluß von LANDSTEINER beweist, daß entgegen allen anderslautenden Behauptungen der große heuristische Wert der Seitenkettentheorie von P. EHRLICH bis heute erhalten geblieben ist und daß diese Theorie, selbstverständlich in der Abwandlung, die die Fortschritte der Chemie und Physik verlangen, auch weiterhin berufen ist, die immunbiologische Forschung zu befruchten. Dies um so mehr, als der zweite integrierende Bestandteil der ursprünglichen EHRLICHschen Vorstellungen, nämlich daß die Antikörper durch die Zellen gebildet werden, und zwar aus vorhandenen und anpassungsfähigen chemischen Gruppen (Receptoren) durch die neuesten Untersuchungen ebenfalls sehr stark unterstützt wird. Auch in der so fruchtbaren konstitutionsserologischen Betrachtungsweise von HIRSZFELD kann man eine Stütze dieser Annahmen erblicken.

3. Antikörper.

Wo die *Antikörper* gebildet werden, läßt sich nur vermuten. Es wird aber allgemein angenommen, daß die Hauptbildungsstätte das sog. reticuloendotheliale System ist [vgl. SACHS (1, 2), DOERR (4, 5), FERNBACH (3, 4) u. a.]. Eines scheint festzustehen, die Antikörper können nicht aus den Antigenen hervorgehen, vielmehr müssen sie Produkte der antikörperbildenden Zellen darstellen. Dies geht daraus hervor, daß

1. in allen Allergisierungsversuchen mit sog. markierten Antigenen, z. B. arsenhaltigen usw. [E. BERGER, (1, 2, 3), ERLENMEYER und E. BERGER (1, 2), ERLENMEYER, E. BERGER und LEO (3)] immer nur die Bildung von Antikörpern veranlaßt werden konnte, die die markierende Gruppe *nicht* enthalten haben.

2. nach HOOKER und BOYD (1) immer eine wesentlich größere Antikörpermenge gebildet wird als Antigen zugeführt wurde. So ergibt nach den Berechnungen der Autoren ein Antigenmolekül so viel Agglutinin, daß 600 Bakterien ausgeflockt werden können. Die Oberfläche eines Antigenmoleküls steht zu der Oberfläche von 600 Bakterien im Verhältnis 1:25 Millionen! [Vgl. hierzu auch WELLS, ferner HEKTOEN und COLE (1, 2) über Allergisierung mit minimalen Antigenmengen.]

3. die Antikörperbildung nach Abklingen des ursprünglichen Antigenreizes durch andersartige Reizwirkungen gesteigert werden kann (sog. anamnestische Reaktion). Diese wichtige Tatsache wurde besonders durch WEICHARDT (2) einer vielseitigen Bearbeitung unterzogen und seine wichtigen Ergebnisse von ihm selbst an dieser Stelle vor kurzem umfassend dargestellt. WEICHARDT erblickt den Effekt der unspezifischen Reizwirkungen auf die Allergie in einer Leistungssteigerung der lebendigen Substanz, in einer „Protoplasmaaktivierung".

Chemisch ist die Konstitution der Antikörper nicht erforscht. So viel scheint festzustehen, daß sie Globuline sind (vgl. HEIDELBERGER, PEDERSEN und TISELIUS). Entsprechend der Annahme von P. EHRLICH sind sie nicht so weit

von den normalen Globulinen unterschiedlich, daß sie eine andere serologische Spezifizität besitzen würden [vgl. E. BÁRÁNY (2) und OHIWA]. Allerdings wurde diese Frage nicht unter Heranziehung gereinigter Antikörper untersucht, so daß die Konkurrenz der Antigene das Resultat evtl. beeinflußt hat.

Da die chemische Konstitution der Antikörper völlig unbekannt ist, können wir auch nicht sagen, worauf ihre Spezifizität beruht. Doch ist es wahrscheinlich, daß es sich hierbei um chemische Eigenschaften handeln muß. Es ist wichtig, an dieser Stelle darauf hinzuweisen, daß identische Antikörper (d. h. solche, die gegen identische Antigene gerichtet sind), die von verschiedenen Tierarten gewonnen wurden, ein unterschiedliches physikalisches Verhalten zeigen können (Molekulargröße usw.). Deswegen geht es nicht an, aus solchen physikalischen Unterschieden, z. B. zwischen den Antikörpern anaphylaktischer Meerschweinchen und allergischer Menschen, die Folgerung abzuleiten, daß es sich um prinzipiell verschiedene Antikörper handelt, wie dies z. B. OTTO und ADELSBERGER (6) getan haben. Es ist auch darauf hinzuweisen, daß identische Antikörper je nach Milieubedingungen, Wahl der Nachweismethode, Beschaffenheit des Antigens usw. verschiedenartige Antikörperfunktionen aufweisen können, daß bei physikalischen Beeinflussungen durch die Änderung der kolloidalen Beschaffenheit die eine oder die andere Funktion verlorengehen oder auftreten kann. Aus solchen Befunden kann man also nicht ableiten, daß den einzelnen Antikörperfunktionen stofflich verschiedene Antikörper entsprechen, vielmehr können diese mit der auch von uns vertretenen unitarischen Auffassung gut in Einklang gebracht werden.

Durch die grundlegenden Arbeiten von P. EHRLICH, ARRHENIUS, MADSEN sowie neuerer Forscher [LANDSTEINER (1, 2), SACHS (1, 2), BERGER und ERLENMEYER, ERLENMEYER und BERGER, H. SCHMIDT (2), HAUROWITZ u. a.] sind wir auch über die Art der Antigen-Antikörperbindung einigermaßen orientiert. Auf Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden (vgl. die zitierten Darstellungen), es soll nur der Schlußsatz von H. SCHMIDT wiedergegeben werden, nach welchem die Antigen-Antikörperbindung „rein chemisch bedingt ist und ihr Ablauf von rein physikalischen Milieubedingungen abhängt".

Über das Vorkommen antigen wirksamer Substanzen in der Natur, ferner über solche industrielle Produkte (Arzneimittel einberechnet) und über die spärlich vorliegenden chemischen Analysen der antigenen Naturprodukte, gibt in erster Linie das unentbehrliche Tabellenwerk von MAAS Auskunft. Über Antigene in Pflanzen unterrichtet eine mit erstaunlicher Sorgfalt zusammengestellte Studie von TOUTON. Im übrigen werden wir auf einzelne Antigene später zurückkommen. Hier seien nur noch einige Arbeiten aufgezählt, die interessante Angaben über die Komplexität einiger natürlicher Antigene enthalten.

W. BERGER und HANSEN (4) geben einen wichtigen Beitrag zur Herstellung von Antigenen aus Naturprodukten. FARMER-LOEB untersuchte Epidermisprodukte und Pollenantigene chemisch. MILFORD sowie BLACK (1) liefern ebenfalls Beiträge über Pollen. JADASSOHN und SCHAAF (6) nahmen antigenanalytische Studien über die Milch von verschiedenen Tierarten vor, W. JADASSOHN (2, 5) untersuchte Eiklar in dieser Hinsicht. SEVAG und SEASTONE gelang es aus Eiklar eine eiweißfreie Fraktion zu gewinnen, die sie als Kohlehydrat ansprechen. Diese soll bei mit Eiklar sensibilisierten Meerschweinchen in sehr kleinen Dosen (0,01 bzw. 0,001 mg) den tödlichen Shock auslösen können. Die Komplementbindungsreaktion und die Präcipitationsprobe blieb bei Verwendung hochwertiger Eiklarantisera negativ. Der Ausfall der Reaktionen stimmt weder mit den

bekannten Reaktionen eines Antigens noch mit denen eines Haptens überein. Eine Nachprüfung dieser bemerkenswerten Befunde wäre dringend notwendig. W. JADASSOHN (3) untersuchte das Ascaridenantigen. ADELSBERGER (2), ferner PEIPERS liefern chemische Befunde über das in der menschlichen Pathologie hochwichtige Stauballergen (Hausstaub). Dieses ist alkoholunlöslich, löslich in Wasser und Salzlösungen und hitzebeständig. Über pflanzliche Antigene verdanken wir antigenanalytische Untersuchungen KARASAWA, ferner WELLS (s. oben). Über das Pferdeschuppenallergen teilen ADELSBERGER und ULRICH mit, daß es durch Alkohol gefällt werden kann und große Mengen reduzierender Substanzen enthält. W. JADASSOHN, RIEDMÜLLER und SCHAAF (11) empfehlen zur Differenzierung verwandter Antigene den SCHULTZ-DALE-Versuch am isolierten Meerschweinchenuterus. Wir können auf Grund unserer eigenen Erfahrung den Autoren beipflichten. Hier sei noch angefügt, daß R. BÁRÁNY beachtenswerte Befunde mitgeteilt hat, die darauf deuten, daß auch anorganische Salze gegebenenfalls allergische Vorgänge auslösen. Immunologisch ist jedoch diese Frage noch nicht untersucht. URBACH (2) erwähnt in seinem Buch über allergische Krankheiten Fälle von „Kochsalzüberempfindlichkeit", ob es sich bei diesen Fällen um wirkliche Allergien gehandelt hat, steht dahin.

4. Wege der Allergisierung.

Nach dieser zusammenfassenden Besprechung über die Chemie der Antigene, Antikörper und über die Spezifizität ihrer Reaktionen, wenden wir uns nun der Frage zu, auf welchem Wege die Antigene einwirken müssen, um eine Allergisierung eines Organismus zu bewirken.

Auf Grund der klassischen Untersuchungen von RICHET, ARTHUS, PIRQUET u. a. haben wir bisher nur den einzigen Weg der parenteralen *Einverleibung des Antigens durch Injektion* genannt. Dieser Weg gilt nach wie vor als der sicherste und zuverlässigste. Es kommen drei Injektionsarten in Frage, und zwar die Injektion in die Blutbahn (intravenöse, intraarterielle oder intrakardiale Injektion), in Gewebe (z. B. subcutan, intramuskulär usw.) und schließlich in Körperhöhlen (intraperitoneale oder intrapleurale Injektion). Im allgemeinen allergisieren Eiweißantigene bei allen Injektionsarten gleich gut. Chemospezifische Antigene allergisieren bei Einbringung in die Blutbahn oft weniger gut als bei subcutaner oder intraperitonealer Injektion. Aus den Untersuchungen von BESSAU und DETERING geht hervor, daß bei intracutaner Injektion bereits außerordentlich kleine Fremdserummengen genügen, um auch beim Menschen eine hochgradige Allergisierung zu veranlassen. BIBERSTEIN und OSCHINSKY (4) haben sich ebenfalls in diesem Sinne ausgesprochen. Humorale Antikörper wurden bei den Versuchspersonen nicht gefunden, woraus die Autoren gefolgert haben, daß wahrscheinlich nur die Haut selbst sessile Antikörper enthält. NATHAN und KALLÓS (3) konnten diese Befunde bestätigen und dahingehend ergänzen, daß es bei dieser Art der Vorbehandlung wenigstens in einigen Fällen zu einer allgemeinen Allergisierung kommt, wobei auch das Blutserum Antikörper enthält. In den übrigen Fällen war vielleicht der Antikörpergehalt des Blutes unterschwellig.

In grundlegenden Untersuchungen konnten NATHAN (1), NATHAN und GRUNDMANN (2), NATHAN und MUNK (4), NATHAN, MUNK und GRUNDMANN (5) aufzeigen, daß durch intracutane Injektion auch gewisse Haptene, und zwar Salvarsan und Salvarsanderivate, ohne künstliche Komplettierung als Allergene wirksam sind. In mustergültiger Weise wurde die allergische Natur der beobachteten Phänomene sichergestellt und die Frage der Verwandtschaftsreaktionen geprüft. Diesbezüglich ergaben die Untersuchungen eine vollkommene

Bestätigung der Anschauungen und Befunde von LANDSTEINER. Es ist sehr wahrscheinlich, daß das Salvarsan bei intracutaner Injektion sich mit körpereigenem Eiweiß verbindet und so die notwendige Komplettierung erfährt. FREI kam unabhängig von NATHAN und seinen Mitarbeitern zu den gleichen Befunden. Alle diese Befunde und Deutungen haben durch SCHREINER (1—3), SCHREINER und ENSBRUNER (4), ferner ENSBRUNER (1, 2) eine umfassende Nachprüfung, Bestätigung und besonders nach der serologischen Seite hin, Ergänzung erfahren. HAXTHAUSEN (1, 2, 3) komplettierte Salvarsan und auch Sublimat mit Eiweiß und erhielt Antikörperbildung. KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (3) untersuchten die Frage der Salvarsanallergie noch einmal unter Heranziehung der SCHULTZ-DALE-E. BÁRÁNYschen Versuchsanordnung und konnten die Angaben und Anschauungen von NATHAN auch auf diesem Wege vollkommen bestätigen. LAUF kam unabhängig von ihnen im Shockversuch zu denselben Befunden. Durch umfangreiche Untersuchungen von LANDSTEINER und JACOBS (3) erfuhren die Befunde und Folgerungen von NATHAN, ferner KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (3) jüngst erneut eine vollinhaltliche Bestätigung. Auch die histologischen Untersuchungen von ŠIKL sowie FINGERLAND, ferner KAIJSER können als Beweis dafür verwertet werden, daß Salvarsan echte allergische Manifestationen hervorrufen kann. Alle diese Untersuchungen besitzen für die menschliche Pathologie eine außerordentlich große Bedeutung, worauf wir noch zu sprechen kommen werden. SAMSON und GÖTZ konnten Pyramidon durch Eiweiß komplettieren und mit diesem Komplexantigen allergisieren. (Vgl. hierzu die Abhandlung von HECHT über Allergisierung durch Insektenstiche.)

Die Möglichkeit der Erzeugung des allergischen Zustandes durch parenterale Injektion eines geeigneten Antigens reicht nicht dazu aus, alle Fälle von Allergie genetisch zu erklären, denen wir in der Klinik begegnen, vielmehr beleuchtet sie nur diejenigen Fälle, bei denen eine Injektion oder ein gleichzusetzender Eingriff (vgl. z. B. die interessante Beobachtung von GRATIA und GILSON (1), daß nach Anwendung von Catgut als chirurgisches Nahtmaterial bei Patienten eine Allergie gegen Katzeneiweiß aufgetreten ist) vorgenommen wurde.

Eine andere, unter natürlichen Bedingungen vielleicht häufig vorkommende Möglichkeit zur Erwerbung der Allergie, nämlich die *Inhalation des Antigens,* haben die Untersuchungen und Versuche von CURSCHMANN, GERDON, ANCONA, BUSSON und OGATA, sowie STORM VAN LEEUWEN, BIEN und VAREKAMP (6) aufgezeigt. Ausführlichere immunbiologische Untersuchungen bei durch Inhalation allergisch gemachten Tieren wurden dann durch RATNER, JACKSON und GRUEHL (6) vorgenommen und von RATNER und GRUEHL (3) auf sicher durch Inhalation allergisch gewordene Menschen (Antigen: Ricinusstaub) ausgedehnt. SILBERSCHMIDT (1—4), ferner W. UNDRITZ haben im Tierversuch nicht nur die serologischen Einzelheiten der Allergisierung durch Inhalation untersucht, sondern auch wichtige methodologische Beiträge geliefert. Methodologische Beiträge können auch aus den Arbeiten von HEUBNER sowie KRENZER entnommen werden. Aus allen diesen Versuchen ergab sich, daß eine Allergisierung auf dem Inhalationsweg möglich ist, ja sogar, daß bei Einatmung fein verteilter Antigene dieser Weg besonders vorteilhaft ist. Bei der Besprechung der Versuche von KALLÓS und PAGEL werden wir auf dieses Gebiet noch einmal zurückkommen.

Aus den exakten Untersuchungen von RATNER und GRUEHL (5) geht es hervor, daß eine Resorption antigenwirksamer Proteine auch durch die normale Schleimhaut des Magen-Darmkanals stattfinden und zur Entwicklung einer Allergie führen kann. Diese *enterale Einverleibung des Antigens* dürfte ebenfalls eine große praktische Wichtigkeit haben. Die Resorption wirksamer Proteine wird begünstigt, wenn sehr fremdartige Proteine zugeführt werden, ferner im Falle einer plötzlichen Überlastung mit Protein. Günstig für eine Allergisierung scheinen die Resorptionsbedingungen auch bei saugenden Tieren und Säuglingen zu liegen. Säuglinge können wahrscheinlich durch Spuren von in der Muttermilch enthaltenen fremden Proteinen auf enteralem Wege allergisch gemacht werden [z. B. Eiklar, s. GYÖRGY (1, 2), GYÖRGY, MORO und WITEBSKY (3, 4) ferner MORO]. Nicht nur Proteine, sondern auch nicht eiweißhaltige Stoffe können auf dem Wege der enteralen Resorption zur Allergisierung führen. Besonders häufig dürften Arzneimittel auf diese Weise allergisierend wirken. Als Beispiel wollen wir das Nirvanol nennen, das bei genügend langer Verfütterung bei der Mehrzahl der damit behandelten Personen allergische Erscheinungen auslöst (LESIGANG u. a.). Aber auch zahlreiche andere Arzneimittel wirken ähnlich, wenn auch weniger häufig (s. MAAS).

Oft genügt zur Allergisierung ein (oft wiederholter) *Kontakt des Antigens mit der Haut bzw. Schleimhaut.* Als Beispiele dieser Art nennen wir die Tierversuche von STEINER-WOURLISCH, ferner B. WALTHARD, sowie die Versuche und Beobachtungen von SCHITTENHELM und STOCKINGER (4), BLOCH und STEINER-WOURLISCH (4) sowie BERING und ZITZKE, ferner TEZNER (3) beim Menschen. SIMON und RACKEMANN beschreiben die epimuköse Allergisierung durch die Nasenschleimhaut. Besonders die Allergisierbarkeit durch die Haut dürfte beim Menschen häufig eine Rolle spielen, z. B. bei Berufskrankheiten usw.

5. Ist zur Erwerbung der Allergie eine besondere Disposition notwendig?

Hier müssen einige Bemerkungen darüber eingeschaltet werden, in welchem Umfang Allergisierungsversuche erfolgreich sind. Es ist eine allgemeine Erfahrung, daß es mit Eiweißantigenen, falls sie in geeigneter Dosis injiziert werden, immer gelingt, Meerschweinchen allergisch zu machen. Die Resultate von BIBERSTEIN und OSCHINSKY, BESSAU und DETERING, ferner NATHAN und KALLÓS erlauben die Annahme, daß Menschen sich ebenso verhalten. Dagegen scheint jedoch die Tatsache zu sprechen, daß nach Injektion von relativ großen Fremdserummengen nicht alle, sondern nur einige der injizierten Personen an Serumkrankheit erkranken. Dazu ist zu sagen, daß 1. die Allergisierung von Meerschweinchen mit relativ sehr großen Serummengen auch nur selten gelingt [DOERR (5) u. a.] und 2. die Allergisierung strenggenommen nur so viel bedeutet, daß eine Antikörperbildung erfolgt, Symptome können selbstverständlich ausbleiben [„inapparente Sensibilisierung" nach OTTO (4), „minor allergy" nach VAUGHAN sowie RACKEMANN und SIMON u. a., „potentielle Allergie" nach BR. BLOCH sowie HANSEN und NACHMANN (3) „latente Allergie" nach SALÉN und JUHLIN-DANNFELT (2)]. Ebenso häufige Allergisierung wie bei Injektion kann auch durch Inhalation erreicht werden (SILBERSCHMIDT, W. UNDRITZ, KALLÓS und PAGEL), was die vorliegenden Erfahrungen beim Menschen ebenfalls bestätigen [RATNER und GRUEHL (3), CURSCHMANN bei Fellfärbern, ANCONA, HANHART (1, 2, 3), HARKAVY, W. JADASSOHN (3) usw.]. Freilich kann sich

dabei auch oft eine inapparente Allergie entwickeln. Erfolgt die Einatmung nicht unter experimentellen Bedingungen, sondern mehr zufällig, so werden sowohl bei Meerschweinchen [STORM VAN LEEUWEN, BIEN und VAREKAMP (5)] als auch beim Menschen nur eine geringe Anzahl von Allergisierungen beobachtet, besonders, wenn man die inapparenten Allergiker nicht mitberücksichtigt. Was die Empfänglichkeit für Allergisierung bedingt, ist völlig unbekannt. Selbstverständlich müssen es „konstitutionelle" Eigenschaften sein, die in zahlreichen Arbeiten umschrieben sind (vgl. z. B. KÄMMERER u. a.), doch sind bis jetzt keinerlei Gesetzmäßigkeiten zu ermitteln gewesen.

Bei enteraler Sensibilisierung ergaben sich nach RATNER und GRUEHL (5) folgende Verhältnisse: Von 326 Meerschweinchen, die durch allmähliche Verfütterung je 80 ccm Kuhmilch (eine für Meerschweinchen sehr fremde Nahrung) erhalten hatten, erwiesen sich bei der 3 Wochen nach Beendigung der Verfütterung vorgenommenen intravenösen Kuhmilchinjektion 51 als hochgradig (tödlicher Shock), 80 als stark (protrahierter, tödlicher oder schwerer, akuter Shock) und 3 als leicht anaphylaktisch. Von 22 Meerschweinchen, die einmal 5 ccm Kuhmilch verfüttert erhielten (plötzliche Proteinüberlastung), waren 2 hochgradig und 4 stark anaphylaktisch geworden. Bei Menschen existieren nur über Arzneimittel (Nirvanol, Luminal, Phenolphthalein, Chininderivate usw.) sichergestellte Beobachtungen, die wir an anderer Stelle bereits erwähnt haben. Bei Säuglingen kommt, wie erwähnt, eine Allergisierung durch Antigene vor, die aus der Nahrung der Mutter in ihre Milch gelangt sind (Eiklar, Kuhmilch, vgl. GYÖRGY und Mitarbeiter).

Die Allergisierung durch die Haut gelingt beim Meerschweinchen mit einigen besonders geeigneten Antigenen scheinbar sehr häufig, mit anderen, z. B. mit Eiweißantigenen nach unserer Erfahrung selten oder gar nicht. Durch Pinselungen mit Nickelsulfatlösung konnte B. WALTHARD von 25 Meerschweinchen 25 (100%) allergisch machen, davon 9 (36%) stark. Durch Aufpinselung von Primin gelang es BLOCH und STEINER-WOURLISCH (4) ebenfalls in 100% die Tiere zu allergisieren, wenn sie ihre reinsten Präparate anwandten. BLOCH und STEINER-WOURLISCH (4) konnten auch beim Menschen bei allen Versuchspersonen eine Priminallergie durch Betupfen der Haut mit den reinsten Priminlösungen erzeugen. Nach SCHITTENHELM und STOCKINGER (4) ist die Verbreitung der Nickelallergie in Vernickelungsbetrieben außerordentlich groß. Über die weite Verbreitung ähnlich zustande gekommener Allergien in anderen Industrien berichten zusammenfassend BERING und ZITZKE, ferner MAAS.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß beim Meerschweinchen und Menschen auf allen Zuführungswegen relativ leicht eine Allergie zustande kommen kann, insbesondere auch durch Inhalation, enterale und cutane (muköse) Resorption, also auf Wegen, die auch unter natürlichen Bedingungen in Frage kommen. Ob in einem Einzelfall eine Allergie zustande kommt und manifest wird, hängt von der Art des Allergens und von näher nicht bekannten konstitutionellen Eigentümlichkeiten ab. Zwischen geeigneten Versuchstieren einerseits und Menschen andererseits können diesbezüglich keine Unterschiede festgestellt werden, die ausreichen würden, die tierexperimentelle Anaphylaxie und die menschliche Allergie voneinander prinzipiell abzutrennen.

Neben den konstitutionellen Momenten scheint die Artzugehörigkeit eine Rolle zu spielen, da z. B. Kaninchen auch auf dem Injektionsweg nicht so leicht allergisch gemacht

werden können wie Meerschweinchen oder Menschen, vor allem sind die Reaktionen beim Rekontakt mit dem Allergen inkonstant. Auf diese Verhältnisse weisen DOERR (5) und GROVE (2) hin und besprechen die Allergisierbarkeit verschiedener Tierarten ausführlich (vgl. hierzu außerdem EBERT, KELLAWAY, LONGCOPE, ferner SCHIEMANN und MEYER).

Auch gewisse konditionelle Momente können bei der Allergisierung eine Rolle spielen. SULZBERGER und R. L. MAYER (3) fanden, daß z. B. Grünfutter (alkalische Asche) bei Meerschweinchen die Allergisierung hemmt oder verhindert, während Trockenkost (sauer) sie begünstigt. HAAG (1—4) widmete solchen Momenten bei allergisch kranken Menschen eine große Aufmerksamkeit und glaubt, daß Umwelteinflüsse (Klima usw.), Ernährung, psychische Eindrücke usw. eine nicht zu unterschätzende Rolle bei der Allergisierung spielen. TONIETTI (1—3) glaubt dem vegetativen Nervensystem und seinem Tonus hierbei eine Bedeutung zusprechen zu können.

IV. Zustandekommen und Morphologie der anaphylaktischen Krankheitssymptome.

1. Die Histamin- und die Membranhypothese.

Es wurde von uns mehrfach erörtert, daß die zellständige Antigen-Antikörperreaktion eine Zellreizung bedingt, die für die Beobachtung z. B. in Krankheitserscheinungen (lokale oder allgemeine Anaphylaxie) oder in Kontraktion eines glatten Muskels (Versuch am isolierten Uterus oder Darm) usw. wahrnehmbar wird. Anfänglich dachte man daran, daß bei der Antigen-Antikörperreaktion aus den beiden Komponenten ein giftiges Produkt entsteht, das die Reizerscheinungen bedingt (s. die erste Darstellung von PIRQUET). Die Bemühungen, aus dem Antigen und seinem homologen Antikörper ein giftiges Produkt darzustellen, blieben jedoch ergebnislos. Vielmehr stellte sich dabei heraus, daß durch die Einwirkung des Antikörpers das Antigen derart gebunden wird, daß es nicht weiter mit Antikörpern reagieren kann, so daß auf diese Weise gebundene Antigene auch keine anaphylaktische Erscheinung mehr auslösen können. In eleganter Weise konnte diese Tatsache von DALE und KELLAWAY (3) am isolierten Meerschweinchenuterus demonstriert werden. Sie konnten nämlich zeigen, daß die Kontraktion des Uterus ausbleibt, wenn die Badeflüssigkeit genügend freie Antikörper enthält, um das zugesetzte Antigen zu binden. Der Antikörpergehalt der Badeflüssigkeit wurde durch Zusatz des homologen Antiserums quantitativ abgestuft. Hätte die Antigen-Antikörperreaktion, die sich in diesem Falle außerhalb von Zellen abspielte, ein giftiges Produkt ergeben, so wäre eine Kontraktion erfolgt. Eine solche trat aber nur dann ein, wenn die Antikörpermenge nicht ausreichte, um die zugesetzte Antigenmenge zu binden. Gegen eine Giftentstehung spricht auch die Tatsache, daß aus der Antigen-Antikörperverbindung beide reagierenden Komponenten unverändert und reaktionsfähig wiedergewonnen werden können, und zwar z. B. durch physikalische Maßnahmen. So mußte die ursprüngliche Annahme eines anaphylaktischen Giftes bald verlassen werden und an ihre Stelle trat die Ansicht, daß die Antigen-Antikörperreaktion an sich als Zellreiz wirksam ist. Diese Anschauung wird in dieser einfachen Form von DOERR (1—6) als sog. „*Membranhypothese*“ vertreten. DOERR nimmt an, daß Antigen und Antikörper in der Zellmembran abreagieren, da beide hochmolekular sind und nicht in die Zelle eindringen können. Dabei kommt es zu physikalisch-chemischen Veränderungen, die die Zelle reizen. DALE (2) und TH. LEWIS glauben annehmen zu müssen, daß die Antigen-Antikörperreaktion dazu führt, daß aus dem Zellverband Histamin

und histaminartig wirkende Stoffe (H-Substanzen) ausgesondert werden und erst diese die Zellreizung bewirken. Nach der neuesten Fassung dieser *„Histaminhypothese"* ist nach DALE (2) Histamin in den reaktionsfähigen Zellen präformiert vorhanden und so muß nicht postuliert werden, daß ihrem Freiwerden ein enzymatischer Prozeß vorangeht.

DOERR (6) betont, daß die Histaminhypothese durch DALE und TH. LEWIS in ihrer ursprünglichen Form auf Grund von Analogieschlüssen aufgestellt wurde, allerdings muß DOERR (6) zugeben, daß diese Hypothese in der Folgezeit in vielen Hinsichten eine experimentelle Stütze erhalten hat. DALE (2) ging davon aus, daß durch die intravenöse Einbringung kleiner Histaminmengen bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden analoge Krankheitserscheinungen auszulösen sind wie beim anaphylaktischen Shock dieser Tiere. Dabei müssen nur solche Histaminmengen injiziert werden, die möglicherweise auch im Tierkörper präformiert vorhanden sein und freiwerden könnten. Die Analogie des *klinischen Bildes* zwischen Histaminshock und anaphylaktischem Shock ist wirklich vollständig. Auch pathophysiologische Untersuchungen konnten keine größeren Unterschiede aufdecken. Bei der näheren Analyse ergab sich dann doch, daß mindestens ein wichtiges Symptom, das den anaphylaktischen Shock regelmäßig begleitet, beim Histaminshock ebenso regelmäßig fehlt. Dieses ist die Verlängerung der Blutgerinnungszeit, die klinisch als „Ungerinnbarkeit" des Blutes imponiert. Hinzu kommt noch, daß KALLÓS und PAGEL (6) in der Lunge von im Histamin- bzw. anaphylaktischen Shock verendeten Meerschweinchen neben Übereinstimmungen auch wichtige Unterschiede im histologischen Befund aufdecken konnten. Auf diese Befunde werden wir weiter unten eingehend zu sprechen kommen. Einen wichtigen Grund gegen die Annahme der Histaminhypothese erblickt DOERR im Verhalten der weißen Maus bei der allgemeinen Anaphylaxie (vgl. SCHIEMANN und MEYER). Bei der weißen Maus ist ein tödlicher anaphylaktischer Shock bei intravenöser Einbringung des homologen Antigens auszulösen. Die intravenös tödliche Histamindosis beträgt bei dieser Tierart, auf 20 g Körpergewicht berechnet, nach den sorgfältigen Untersuchungen von G. W. SCHMIDT und STÄHELIN 5—6 mg. DOERR behauptet mit Recht, daß die Annahme, daß eine derartige Histaminmenge auf den Reiz der Antigen-Antikörperreaktion hin freiwerden kann, recht unwahrscheinlich ist.

Betrachtet man die Versuche an isolierten Organen, so ergeben sich ebenfalls einige Unstimmigkeiten. Nach der Auffassung von DALE (2) müßte die Antigen-Antikörperreaktion am isolierten Uterus ebenfalls zum Freiwerden von H-Substanzen führen und erst diese die Kontraktion bewirken. In der Tat wurde von mehreren Autoren angegeben (Literatur bei FELDBERG und SCHILF) und dann von FELDBERG und SCHILF bestätigt, daß der isolierte, sich kontrahierende Uterus H-Substanzen abgibt. Wir konnten uns hiervon nicht überzeugen. Beim Arbeiten mit der weiter oben beschriebenen SCHULTZ-DALE-BÁRÁNYschen Doppelregistrierung, also bei Anwendung zweier Uterusstücke, die im selben Bad untergebracht waren, konnten wir die Beobachtung von E. BÁRÁNY (1), daß Spontankontraktionen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, praktisch genommen immer, an den zwei Uterusstücken in verschiedenen Zeitpunkten auftreten, und zwar zeitlich so weit voneinander getrennt, daß es in keinem von uns beobachteten Fall angängig war anzunehmen, daß die Kontraktion des einen Uterusstückes die des anderen durch Abgabe von Histamin bedingt

habe, bestätigen. Dafür sprach auch, daß der Zusatz der kleinsten, eben noch wirksamen Histaminmenge zu der Badeflüssigkeit in jedem Fall nach wenigen Sekunden zu einer praktisch genommen gleichzeitigen Kontraktion beider Uterusstücke führte. Noch deutlicher ließ sich die Abgabe von H-Substanzen im Spezialfall einer anaphylaktischen Kontraktion ausschließen; wenn wir ein Uterusstück eines anaphylaktischen und ein solches eines nichtanaphylaktischen Meerschweinchens im gleichen Bad nach SCHULTZ-DALE-E. BÁRÁNY geprüft haben, so erfolgte beim Zusatz des homologen Antigens nur eine Kontraktion des antikörperhaltigen Uterusstückes, während das andere Stück sich niemals, auch bei langem Bestehen der anaphylaktischen Kontraktion, kontrahierte. Bei Histaminzusatz erfolgte immer prompte, gleichzeitige Kontraktion beider Uterusstücke. Als weiterer Einwand kann erwähnt werden, daß man zahlreiche Kontraktionen des isolierten anaphylaktischen Uterus auslösen kann, wenn man z. B. nach Allergisierung mit Serum oder Milch das Antigen in einzelnen Fraktionen zusetzt, oder nach Eintritt der Kontraktion die Badeflüssigkeit sofort austauscht usw. Es ist nach DOERR unvorstellbar, daß das kleine Muskelstückchen solche Histaminvorräte beherbergt, daß es immer wieder Histamin abgeben könnte. Ferner müssen noch die wichtigen Ergebnisse von KELLAWAY erwähnt werden, denen auch DALE (2) eine große Bedeutung zuschreibt. KELLAWAY konnte zeigen, daß der isolierte Uterus der Ratte auf Histaminzusatz mit Erschlaffung, der isolierte Uterus passiv anaphylaktisch gemachter Ratten auf Antigenzusatz aber mit Kontraktion reagiert. Für die Histaminhypothese können die Untersuchungen von BARTOSCH (1), BARTOSCH, FELDBERG und NAGEL (2, 3, 4), GEBAUER-FUELNEGG, DRAGSTEDT und MULLENIX [zit. nach DALE (2)], ferner DALY und SCHILD [zit. nach DALE (2)] angeführt werden, durch welche erwiesen wurde, daß die isolierte Lunge anaphylaktischer Meerschweinchen bei Antigenzusatz gleichzeitig mit dem Auftreten der Bronchokonstriktion Histamin abgibt. Mit diesem Befund, dessen Richtigkeit feststeht, ist aber noch nichts darüber entschieden, ob das abgegebene Histamin Ursache oder Folge der Bronchokonstriktion ist. KENDALL, ALEXANDER und HOLMES haben zeigen können, daß sehr kleine Formaldehyddosen die Histamin- und anaphylaktische Kontraktion des isolierten Meerschweinchenuterus hemmen können. Sie führten diese Hemmung auf einen extracellulären chemischen Vorgang, nämlich auf die Anlagerung von Formaldehyd an eine primäre oder sekundäre Aminogruppe zurück und erblickten darin, daß beide erwähnten Reaktionen durch Formaldehyd in gleichem Sinn beeinflußt werden, einen Anhaltspunkt für die Annahme der Histaminnatur des fraglichen anaphylaktischen Giftes. ZIPF und BARTSCHER konnten in sorgfältigen Untersuchungen die Befunde von KENDALL, HOLMES und ALEXANDER bestätigen und dahingehend ergänzen, daß durch Formaldehyd auch Pituglandol, Tyramin, Phenyläthylamin, Isoamylamin, Adenylsäuren, Acetylcholin, Lentin, Pilocarpin und Bariumchlorid entgiftet werden. Somit muß dem Formaldehyd nach Ansicht von ZIPF und BARTSCHER außer dem Vermögen, Amine chemisch zu entgiften, auch noch die Fähigkeit zugeschrieben werden, direkt auf das Zellsubstrat im Sinne einer Kontraktionsverhütung zu wirken. Auch bei der Verhütung der Histaminwirkung kommt diese zweite Wirkung des Formaldehyds zur Geltung und bei der Verhütung der Acetylcholin- und Bariumchloridkontraktion ist sie allein wirksam. Durch die Untersuchungen von KENDALL, ALEXANDER und HOLMES ist es also

keineswegs bewiesen, daß bei der Verhütung der anaphylaktischen Kontraktion nicht dieser zweite Faktor der Formaldehydwirkung ausschlaggebend ist. Für eine solche Annahme sprechen die Ergebnisse von E. BERGER und MUTSAARS (4), nach welchen bei Badewechsel und Entfernung kontraktionshemmender Substanzen die ausgebliebene Kontraktion des anaphylaktischen Uterus nachträglich eintritt.

Bereits in den Arbeiten von W. WEICHARDT und von SCHITTENHELM und WEICHARDT war angenommen worden, daß bei der Antigen-Antikörperreaktion wirksame Stoffe freiwerden. Nach Überblicken der einschlägigen Literatur, insbesondere der letzten Darstellungen von DALE (2) und DOERR (6), muß aber gesagt werden, daß bisher kein strikter Beweis dafür vorliegt, daß ein solcher Stoff, sei es Histamin oder eine andere Substanz, die anaphylaktischen Erscheinungen bedingen würde oder an ihrer Entstehung maßgebend beteiligt wäre. Die Membranhypothese von DOERR, nach der die Antigen-Antikörperreaktion an sich den Reiz darstellt, reicht zur Erklärung aller beobachteten Erscheinungen aus, und soweit aus der Darstellung von DALE (2) zu schließen ist, wird auch von den Vertretern der Histaminhypothese nunmehr eine solche selbständige Reizwirkung angenommen, und zwar einerseits als Vorbedingung für das Freiwerden von H-Substanzen und andererseits zur Erklärung derjenigen Reizerscheinungen, die nicht durch Histamin bedingt sein können. Dem Histamin kann also höchstens eine sekundäre Bedeutung bei dem Zustandekommen gewisser anaphylaktischer Erscheinungen zugeschrieben werden.

Auf der Voltatagung 1934 in *Rom* nimmt W. WEICHARDT (11) den Standpunkt ein, daß haltbar von den früheren Vorstellungen über Anaphylaxie die ist, daß „falsch verlaufende parenterale Verdauungsprozesse" in den Zellen vor sich gehen. Die Vorgänge im einzelnen, die mit der Klärung feinerer Zellmechanismen verknüpft sind, entziehen sich nach diesem Autor immer noch unserer Beurteilung.

2. Zur Morphologie der anaphylaktischen Krankheitssymptome.

Bei der Erörterung der Histaminhypothese haben wir hervorgehoben, daß durch Histamin die klinischen Erscheinungen der eingangs beschriebenen „allgemeinen Anaphylaxie" wenigstens bei einigen Tierarten mehr oder weniger vollständig reproduziert werden können. Die andere Form der Anaphylaxie, das Auftreten von Krankheitserscheinungen bei lokaler Einbringung des Antigens an der Einwirkungsstelle selbst, kann hingegen durch Histamin nicht nachgeahmt werden. Histamin ruft auch in großen Dosen (vgl. TH. LEWIS) nur flüchtige örtliche Reaktionen hervor, die dem Anfangsstadium anaphylaktischer Lokalreaktionen oder solchen Reaktionen bei Anwendung minimaler Antigenmengen gleichen. Das vollständige Bild der von ARTHUS erstmalig beschriebenen „lokalen Anaphylaxie" kann aber nur durch eine zellständige Antigen-Antikörperreaktion hervorgerufen werden. Das ausgeprägte Bild der lokalen Anaphylaxie ist wie erinnerlich das einer schweren örtlichen Gewebsschädigung, die schließlich in Nekrose und Abstoßung des betroffenen Gewebsteiles ausgeht. Da bei der „allgemeinen Anaphylaxie" der Shocktod der Versuchstiere durch sekundäre Vorgänge verursacht wird, welche wie die Kontraktion der glatten Bronchalmuskulatur beim Meerschweinchen usw., auch durch Histamin ausgelöst werden können, bietet eigentlich die lokale Anaphylaxie und die histo-

logischen Veränderungen, die beim anaphylaktischen Shocktod und Histaminshock auftreten, bessere Vergleichsmöglichkeiten. Will man darüber hinaus Vergleiche mit pathologischen Befunden bei allergischen Krankheiten des Menschen anstellen, so eignen sich dazu beide Versuchsanordnungen nur mit der erheblichen Einschränkung, daß sie die Wirkung einer einmaligen Antigen-Antikörperreaktion darstellen, während „allergische Krankheiten" oft Prozesse sind, die eine lange, nicht selten lebensbegleitende Geschichte haben. Diese Einsicht darf unseres Erachtens nicht dazu führen, die Anaphylaxieforschung für die Deutung menschlicher pathologischer Prozesse überhaupt nicht heranzuziehen und den Shock als „Injektionskrankheit" nur als experimentellen Sonderfall zu betrachten [Rössle (2), vgl. dagegen Doerr (8)]. Ebensowenig scheint es uns angängig zu sein — und auch darin wissen wir uns mit Doerr einig — die lebensbedrohliche allgemeine Anaphylaxie und die, das Leben meistens nicht gefährdende lokale Anaphylaxie [vgl. die Erfahrungen von Doerr und Seidenberg (13) über tödliche Anaphylaxie nach subcutaner Reinjektion des Antigens, die wir auf Grund eigener Erfahrung bei intracutaner Antigenzufuhr durchaus bestätigen können, ferner die klinischen Beobachtungen von Urbach (2) u. a.] aus teleologischen Gesichtspunkten heraus zueinander in Gegensatz zu stellen und die letztere als zweckmäßige Reizantwort zu betrachten.

Wir glauben gezeigt zu haben, daß die Bildung von zellständigen Antikörpern gegen an sich harmlose Antigene einen höchst unzweckmäßigen Vorgang darstellt[1] und es ist nicht verständlich, daß eine lokale Auswirkung dieses Prozesses, die ebenfalls zu schweren Schädigungen führt, nur deswegen als zweckmäßig betrachtet werden soll, weil die örtlich sich abspielende Antigen-Antikörperreaktion ganzheitsbezogen günstiger ist als eine allgemeine. Rössle (1, 2) betrachtet die lokale Anaphylaxie als örtliche Abwehrleistung des überempfindlichen Gewebes, als die „hyperergische Reaktion kat exochen". Doerr (8) wendet sich scharf gegen diese Auffassung. Wir glauben schon in unseren vorausgegangenen Erörterungen gezeigt zu haben, daß die lokale Anaphylaxie — wie die anaphylaktischen Erscheinungen überhaupt — auch von teleologischem Standpunkte aus als unzweckmäßig betrachtet werden muß und keine „Abwehrleistung" darstellt. Was die Hyperergie betrifft, so fehlt nach Doerr (8) auch für ihre Postulierung jede tatsächliche Grundlage. Eine „Gewebsüberempfindlichkeit" liegt nicht vor, wie wir das ebenfalls auseinandergesetzt haben, die anaphylaktische Reaktion ist auch dann die normale Reizantwort der Zellen auf die Antigen-Antikörperreaktion, wenn sie sehr intensive Reizerscheinungen zutage fördert. Nach Doerr (8) könnte man die Annahme einer Hyperergie unter anderem nur dann rechtfertigen, wenn entsprechend der postulierten „Mehrleistung" des Gewebes auch eine vermehrte Gewebsatmung nachzuweisen wäre. Nach kritischer Betrachtung der Untersuchungen von Alpern und Poscheliujnaja, Axsianzeff, Druckrey, Gessler (1—3), Groll und Borger (1), ferner Groll und Schiferdecker (2) kommt Doerr (8) zum Schluß, daß eine Steigerung der Gewebsatmung bei der lokalen Anaphylaxie wohl anzunehmen ist, daß

[1] Doerr (8) weist darauf hin, daß die Antikörper bei der Eliminierung von fremden Proteinen eine nützliche Rolle spielen können; er erwähnt aber nicht, ob dabei auch die zellständigen Antikörper eine Rolle spielen können. Nach Shoji (3) verschwinden injizierte Antigene um so schneller aus dem Blute von Kaninchen, je höher der Präcipitintiter ist, was für eine ausschlaggebende Rolle der humoralen Antikörper zu sprechen scheint.

aber „die Fähigkeit der Gewebe auf Reize mit einer Stoffwechselsteigerung zu reagieren, weder in qualitativer, noch in quantitativer Beziehung an eine Sensibilisierung, an eine vorausgegangene Erhöhung der Reizempfindlichkeit gebunden ist; sie ist eine immanente, schon in der Norm vorhandene und jederzeit auslösbare Leistungsbereitschaft des lebenden Gewebes". Hinzu kommt noch, daß nach den verdienstvollen Stoffwechseluntersuchungen von BÜNGELER am ganzen Tier [BÜNGELER (2, 3)] und an überlebenden Geweben [BÜNGELER (1)] nur geringere Grade der allergischen Reaktion mit einer Erhöhung der Gewebsatmung einhergehen, bei hochgradigen Reaktionen ist diese gehemmt. Im selben Sinne sprechen auch die Untersuchungen von BOSTRÖM (1), der nicht nur die Stoffwechselreaktion der Organe (auch der Haut) anaphylaktischer Tiere, sondern später [BOSTRÖM (2)] auch die der Haut allergischer Menschen mit der WARBURGschen Methode untersucht hat. Hierbei lösten nur minimale Antigenmengen eine Steigerung der Atmung und der aeroben sowie anaeroben Glykolyse aus, größere Antigenmengen ergaben eine Hemmung des Gewebsstoffwechsels. BOSTRÖM (2) äußert sich zu der oben wiedergegebenen Anschauung von DOERR, ferner insbesondere zu den wichtigen Befunden von DRUCKREY nicht, so daß es einstweilen dahingestellt bleiben muß, inwieweit man von einer „allergischen Stoffwechselreaktion" im Sinne von BOSTRÖM sprechen kann.

Anders ist eine solche Reaktionsbereitschaft des Gewebes zu beurteilen, wenn sie sich gegen vermehrungsfähige und pathogene Keime als Antigen richtet. Solche Keime können nämlich — im Gegensatz zu den Entstehungsbedingungen der „lokalen Anaphylaxie", bei der das Antigen in das Gewebe injiziert (künstlich eingebracht) wird — bei ihrer parasitären Tätigkeit selber das Gewebe lokal angreifen; treffen sie dort mit reaktionsbereiten Antikörpern zusammen, was zu einer, wenigstens ganzheitsbezogen günstigen Beeinflussung ihrer krankmachenden Wirkung führt, so ist an der Zweckmäßigkeit der lokalen Reaktion wohl nicht zu zweifeln [vgl. KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (2)]. Vielleicht ist die Bildung zellständiger Antikörper gegen an sich harmlose Stoffe mit ihren verhängnisvollen Folgen nur eine Unvollkommenheit des sonst zur Erhaltung des Lebens notwendigen Immunitätsmechanismus. Wir möchten in ihr aber kein „Degenerationszeichen" erblicken, wie das einige Autoren (HANZLIK u. a.) tun, da für eine solche Annahme zunächst jeder tatsächliche Beweis fehlt.

Die Lehre von der Nützlichkeit der lokalen anaphylaktischen Reaktion hat in einigen grundlegenden Versuchen von FRÖLICH am Mesenterium anaphylaktischer Frösche, die er unter der Leitung von RÖSSLE vorgenommen hat, ihren Ursprung. FRÖLICH hat bei mikroskopischer Beobachtung eine minimale Menge des homologen Antigens auf das Mesenterium eines anaphylaktischen Frosches (CONHEIMscher Versuch) verbracht. Die dabei gemachten Beobachtungen beschreibt RÖSSLE (2) wie folgt:

„Bringt man das spezifische Antigen (etwa Schweineserum) auf das unter dem Mikroskop ausgebreitete Dünndarmgekröse eines sensibilisierten Sommerfrosches, so sieht man — im Gegensatz zu dem Ergebnis bei Kontrollversuchen mit normergischen Fröschen oder mit nicht spezifischen Stoffen bei sensibilisierten Fröschen — eine ungewöhnlich beschleunigte, heftige und andauernde Entzündung ablaufen... Im einzelnen ergab sich folgendes: An der Berührungsstelle mit dem spezifischen Gift entstand eine fast augenblickliche Stase, der die Berührungsstelle, den Focus umgebenden Capillaren, um diese Stelle herum eine von uns damals zum erstenmal gesehene reine Plasmafüllung weiterer Capillaren ohne

Zumischung roter Blutkörperchen oder nur mit geringer Strömung, weshalb ich dies (nicht ganz zutreffend) die Zone der serösen Stase genannt habe. Wiederum im weiteren Umkreis ein Bezirk mit durchströmten und zum Teil stark erweiterten Blutcapillaren: Der Blutstrom schießt an den plasmagefüllten Abzweigungen vorbei und läßt durch einen nicht ganz aufgeklärten Mechanismus außer Plasma fast nur Leukocyten in die plasmagefüllten perifokalen Bezirke ein. Wir haben damals schon die Mitwirkung von Sperrvorrichtungen an diesen Abgangsstellen in Betracht gezogen, vor allem, weil sie oft eine deutliche Verengerung aufwiesen. Endlich zeigten sich im perifokalen Umkreis dieser Entzündungszonen wechselnde Erweiterungen und Verengerungen der Venen und Arterien, an letzteren geradezu „Kontraktionsringe"; im allgemeinen waren zuerst Vasodilatationen vorhanden, denen eine Zeitlang dauernde Gefäßzusammenziehungen folgten. Die Unterschiede im Focus des Entzündungsbezirkes gegenüber den Geschehnissen beim normergischen Tiere bestanden in der größeren Ausdehnung der Stasen, in dem regelmäßigen und massenhaften Auftreten der geschilderten Plasmalücken des Capillarnetzes und in der Geschwindigkeit und Stärke der Leukocytenansammlung sowie in der Neigung zu Blutungen."

Aus der Beschreibung der Versuche von FRÖLICH geht hervor, daß

1. die lokale anaphylaktische Reaktion eine sofort einsetzende ist,
2. die Reaktion sich scheinbar in der Hauptsache am Gefäßapparat abspielt,
3. die Gefäßreaktionen zum Teil rein funktionell und ohne weiteres reversibel (Tonus- und Permeabilitätsveränderungen) sind,
4. die Erhöhung der Gefäßpermeabilität schon sehr frühzeitig zu Plasma- und Leukocytenaustritt und sogar Blutungen führt, zu Reaktionen also, die von Bestand sind und deren Rückbildung wahrscheinlich nicht ohne bleibenden Gewebsschaden geschehen kann.

RÖSSLE (1, 2) folgerte nun aus der Tatsache, daß nach Kontakt mit dem Antigen eine momentane Stase einsetzt, daß die weitere Resorption des Antigens verhindert wird und er erblickt gerade in der Verhinderung der Resorption des „zu Gift gewordenen Antigens" die Zweckmäßigkeit des Vorganges. RÖSSLE (1) konnte für die Resorptionshemmung auch experimentelle Beweise liefern, indem er nachwies, daß Hühnerbluthämatome bei gegen Hühnerblut allergischen Meerschweinchen erheblich langsamer resorbiert werden als bei nicht spezifisch vorbehandelten Tieren.

Früher glaubten wir[1], hauptsächlich auf Grund von Untersuchungen mit Tuberkulosebacillen als Antigen, uns den Deutungen von RÖSSLE (1, 2) zum großen Teil anschließen zu können. Versuche mit leblosen Antigenen, die wir in den letzten Jahren in großem Umfang durchführen konnten, haben uns zur Aufgabe dieses früher eingenommenen Standpunktes veranlaßt.

Mit Recht hebt DOERR (8) hervor, daß die Drosselung der Zirkulation und die Abriegelung der Resorption jedenfalls nicht als hyperergische Vorgänge anerkannt werden können. Schon der Versuch von FRÖLICH und auch der von RÖSSLE (2) beweist aber, daß sich bei der lokalen Anaphylaxie ein in gewisser Hinsicht paradoxer Vorgang abspielt, da trotz der hochgradigen Entzündung mit Exsudation und nachgewiesenermaßen [MENKIN (1—7)] erhöhten Gefäßpermeabilität (intravenös injizierte Stoffe werden von entzündlichen Herden nach MENKIN rasch aufgenommen und dort festgehalten) die Resorption des Antigens verhindert ist. Nach MENKIN erklärt die von ihr beobachtete Thrombosierung der Lymphgefäße und Verschluß der Lymphspalten durch Fibrin des Exsudates, diese Erscheinung. Jedenfalls liegen Untersuchungen von KAHN und MACDERMOTT (14), ferner H. SCHMIDT (3) vor, nach welchen bei der Verhinderung der Antigenresorption, der lokalen Antigen-Antikörperreaktion, die

[1] Z. B. Zbl. f. Hautkrkh. **46**, 273 (1932).

zu einer wesentlichen Erhöhung der Micellengröße führt und die im Gegensatz zur Entzündung, Lymphgefäßthrombosierung usw., momentan vor sich gehen kann, eine wesentliche Rolle zukommt. Die erhöhte Gefäßpermeabilität und die chemische Affinität zwischen eingebrachtem Antigen und Antikörper kann dann dazu führen, daß aus dem Blut noch weitere Antikörpermengen örtlich ausgeschieden werden und mit dem noch vorhandenen Antigen in Reaktion treten können. RÖSSLE (1) hat ja nur die längere Anwesenheit des eingebrachten Antigens beim allergischen Tier morphologisch festgestellt, was nichts über den immunbiologischen Zustand desselben aussagt. Die Untersuchungen von SHOJI (5) besagen aber, daß z. B. Eiweißantigene, die in die Haut normaler Kaninchen eingebracht werden, von ihr nach 5 Tagen in immunbiologisch wirksamer Form extrahiert werden können, sie bleiben also eine längere Zeit trotz Fehlens jeder makroskopisch wahrnehmbaren Gewebsreaktion liegen, während bei allergischen Tieren der Antigengehalt lokaler anaphylaktischer Herde bereits nach 24 Stunden, wenn man ihn mit immunbiologischen Methoden bestimmt, einen jähen Abfall aufweist; kurze Zeit nachher kann überhaupt kein immunbiologisch wirksames Antigen mehr aus dem Herde wiedergewonnen werden. Damit parallel geht ein Ansteigen des Antikörpertiters (Präcipitintiters) im reagierenden Gewebe [SHOJI (6)]. Außer den wichtigen Befunden von SHOJI (5, 6) sprechen auch die Untersuchungen für unsere Annahme, in denen aufgezeigt wurde, daß eine lokale, intracutane Einbringung antikörperhaltigen Serums dazu führen kann, daß nach Fixierung der Antikörper an die Zellen minimale Mengen des homologen Antigens, die z. B. an entfernten Körperstellen injiziert oder gar verfüttert werden, auf dem Blutwege die antikörperhaltige Stelle erreichen und dort mit den Antikörpern in Reaktion treten können [FREEMAN (2), WALZER (1, 2), W. JADASSOHN (1, 2)]. Dies kann nicht anders als durch eine maximale chemische Affinität zwischen diesen beiden Komponenten, ganz im Sinne von P. EHRLICH, erklärt werden. *Gerade in diesen Vorgängen, die mit Überempfindlichkeit und Hyperergie nichts zu tun haben, möchten wir die funktionelle Sonderstellung der allergischen Lokalreaktion erblicken.* Diese funktionelle Sonderstellung ist also nicht allein Attribut der anaphylaktischen Reaktion, sie kommt in ebensolcher Stärke und Prägnanz auch zur Geltung, wenn z. B. die Anwesenheit von Antitoxinen die sonst regelmäßig eintretende Gewebsreaktion, nämlich die Hautnekrose, bei Diphtherietoxinapplikation verhindert (Immunität). Eine morphologische Spezifizität kann also für die allergische Reaktion im allgemeinen gar nicht beansprucht werden und so bleibt es nur übrig zu untersuchen, ob eine solche die anaphylaktische Reaktion auszeichnet.

Über die lokale anaphylaktische Reaktion verdanken wir die ersten mikroskopischen Befunde ARTHUS, dem Entdecker dieser Reaktionsform. Nach ARTHUS stellt sie bei subcutaner Injektion des Antigens beim anaphylaktischen Kaninchen eine in der Subcutis beginnende Nekrose, die allmählich auch die Epidermis ergreift, dar. Die ersten Erscheinungen bestehen in Ödem und leukocytärer Durchwanderung der Lederhaut und in starker Verquellung der Bindegewebsfasern. Die leukocytäre Durchsetzung und das Ödem nehmen immer mehr zu, nach 48 Stunden erreichen sie die Hautoberfläche und drängen die Gewebsbestandteile auseinander. Die Fasern des Bindegewebes sind zu dieser Zeit zu einer färberisch homogenen Masse verquollen. Überall finden sich Blutungen, in der Subcutis bis an die Muskulatur heranreichend. Nach einigen Tagen wird

die Epidermis demarkiert und abgestoßen und es kommt ein mit einer amorphen, weißlich-gelblichen käsigen Masse bedeckter Geschwürsgrund zutage. RÖSSLE (1) wies 1914 darauf hin, daß sich bereits frühzeitig eosinophile Zellen in großer Anzahl am Prozeß beteiligen, ein Befund, der mit früheren Beobachtungen von SCHLECHT (1, 2), SCHLECHT und SCHWENKER (3, 4), ferner SCHITTENHELM und WEICHARDT (6) sowie AHL und SCHITTENHELM über die auffallende Vermehrung dieser Elemente in Blut und Geweben bei der allgemeinen Anaphylaxie gut übereinstimmt. Später nahm W. GERLACH (unter Leitung von RÖSSLE) ausgedehnte histologische Untersuchungen über die anaphylaktische Lokalreaktion vor, und zwar bei verschiedenen Tierarten und mit verschiedenen Antigenen. GERLACH konnte die ursprünglichen Beobachtungen und Befunde von ARTHUS im wesentlichen bestätigen, er legt besonderen Wert auf das schnelle Einsetzen und die Intensität der entzündlichen Vorgänge (die ganz im Sinne der Beobachtungen von FRÖLICH verliefen) und kommt zum Schluß, daß:

„die örtliche anaphylaktische Reaktion in einer hyperergischen Entzündung, d. h. einer bei verschiedenen Tieren konstanten, mit Bezug auf das angewandte Antigen spezifischen, in ihren Erscheinungen gleichen, aber dem Grade nach verschiedenen Entzündung, die durch ihren raschen Ablauf gekennzeichnet ist, besteht. Im Vordergrund der auftretenden Erscheinungen stehen die Gefäßsperre des Reaktionsgebietes, das Ödem, die Verquellung der Bindegewebsfasern und die leukocytäre Reaktion. Beim hochsensibilisierten Tier hat die Entzündung häufig hämorrhagischen Charakter. In cellulärer Beziehung ist eine spezifische Reaktion nicht vorhanden".

Bei den Schlußsätzen von GERLACH fällt es auf, daß er die von RÖSSLE früher beschriebene Eosinophilie des Leukocyteninfiltrates nicht beobachtet hat. Für diese auffallende Tatsache gibt er keine Erklärung. GERLACH bezeichnet die lokale anaphylaktische Reaktion als hyperergische Entzündung, wobei die Hyperergie nicht in morphologischen Merkmalen, sondern im schnellen Verlauf und in der besonderen Intensität der entzündlichen Erscheinungen nach seiner Ansicht zu erkennen ist.

W. BERGER und LANG (7) nahmen über die lokale anaphylaktische Reaktion bei aktiver und passiver Anaphylaxie besonders sorgfältige und umfangreiche histologische Untersuchungen vor. Sie untersuchten einige Minuten bis 7 Stunden nach Einbringung des homologen Antigens ausgestanzte Hautstellen; die Eigenart ihres Materials bringt es mit sich, daß sie hauptsächlich die entzündlichen Frühveränderungen beobachten konnten. W. BERGER und LANG (7) konnten die früheren Befunde von ARTHUS, FRÖLICH, RÖSSLE und GERLACH im wesentlichen bestätigen, doch mit dem Unterschied, daß bei ihren Untersuchungen im Gegensatz zu GERLACH die celluläre Zusammensetzung der leukocytären Infiltration stets durch Vorherrschen der eosinophilen Zellen gekennzeichnet war. W. BERGER und LANG betrachten folgende Merkmale für die anaphylaktische Lokalreaktion als pathognomonisch:

1. Besondere Reichlichkeit der serösen und zelligen Ausschwitzung und hochgradige fibrinoide Verquellung der Bindegewebsfasern.
2. Auffallende Anämie des entzündlichen Bezirkes im Exsudationsstadium (die von GERLACH ebenfalls beobachtete Gefäßsperre).
3. Nekrosen und Blutungen, schließlich Einschmelzung und Sequestrierung.
4. Die Mehrzahl der Infiltrationsleukocyten und der Leukocyten, die in den Gefäßen des Herdes und der nächsten Umgebung liegen, sind eosinophil.

W. BERGER und LANG (8) haben in einer späteren Arbeit mit derselben Methodik die örtliche Wirkung des Histamins untersucht und sie am selben

Versuchsobjekt mit der Wirkung eines Antigens, gegen das eine Allergie bestand, verglichen. Wegen der Flüchtigkeit der Histaminwirkung eigneten sich zum Vergleich am besten Hautstücke, die 30 Minuten nach intracutaner Einverleibung des Histamins bzw. des Antigens ausgestanzt worden waren. Dabei ergab sich an der Antigeninjektionsstelle das Vorhandensein „ödematöser, perivasculärer Aufhellungszonen, diffuser allerdings mäßig reichlicher Übertritte von roten Blutzellen in das Extravasat als Andeutung der bei den schweren Graden beobachteten, hämorrhagischen Form der anaphylaktischen Entzündung und außerdem das Vorhandensein fibrinös-eitriger und nekrotisierender, schon eosinophilenreicher Entzündung im Bereich des Stichkanals". An der Histamininjektionsstelle ergab sich das Bild „einer Entzündung mit reichlichem aber zellarmen flüssigen Exsudat und histologisch darstellbarem Lederhautödem, mit fast rein intravasaler Leukocytose, mit örtlicher intravasaler Eosinophilie". Die beiden Reaktionen zeigten somit wesentliche Unterschiede: 1. war die Histaminreaktion wesentlich geringer und die Veränderungen flüchtigen Charakters, 2. fehlte bei ihr die Gewebseosinophilie, ja überhaupt die Gewebsleukocytose. Eine Übereinstimmung bestand nur darin, daß beiden Reaktionen eine gleichsinnige, wenn auch quantitativ unterschiedliche Kreislaufstörung zugrunde lag und auch darin, daß bei der Histaminreaktion eine Tendenz zur lokalen Eosinophilie beobachtet werden konnte.

Der morphologische Vergleich der lokalen anaphylaktischen und Histaminreaktion spricht also dafür, daß die anaphylaktische Reaktion nicht oder wenigstens nicht allein auf dem Freiwerden von Histamin beruhen kann. Dabei war die intravasale Eosinophilie bei der Beobachtung von BERGER und LANG ausgeprägter als bei unseren diesbezüglichen Beobachtungen, auf die wir weiter unten zu sprechen kommen werden, was vielleicht darauf zurückzuführen ist, daß sich diese Beobachtung auf ein allergisches Versuchsobjekt bezog. KNOTT und BRUCE PEARSON fanden nämlich in lokalen Histaminreaktionen nur dann eine erheblichere Eosinophilie, wenn auch eine Allergie vorhanden war.

SIEGMUND wies auf Grund sorgfältiger Untersuchungen auf die Bedeutung des Gefäßendothels und der Adventitiazellen, mit einem Wort des „Uferschutzapparates" und auf seine Beteiligung an allergischen Reaktionen hin. Er beschrieb das anatomische Korrelat dieser Gefäßwandreaktion, die bei der Resorption des Antigens als lokale Reaktion der Gefäßwand, bei Einbringung des Antigens in die Blutbahn als Folge seines Haftenbleibens in gewissen Gefäßbezirken, zustande kommt. So entstehen die sog. Intimagranulome, Gefäßentzündungen und Veränderungen, die an das Bild der Periarteriitis nodosa oder solche, die an gewisse Endarteriitiden erinnern. Gefäßveränderungen entzündlicher Natur, oft begleitet von perivasculären granulomartigen Wucherungen als Folge von anaphylaktischen Reaktionen, haben KLINGE (1), VAUBEL, APITZ (1), ABRIKOSOFF, KNEPPER (2), MASUGI, KRAUSPE, BAHRMANN, ŠIKL, SEEGAL, B. C. SEEGAL und JOST u. a. beschrieben. Von einigen Autoren wird auch bei der Gefäßentzündung die starke Beteiligung eosinophiler Elemente hervorgehoben.

RÖSSLE und seine Mitarbeiter interessierten sich in der Folgezeit auch für die späteren Stadien der anaphylaktischen Lokalreaktion und so untersuchte ROULET [zit. nach RÖSSLE (1)] die der Pleura, KLINGE[1] die der Gelenke, und zwar bei lokaler Antigenapplikation bei anaphylaktischen Tieren.

[1] Die Untersuchungen von KLINGE über die allergische Reaktion der Gelenke haben für die Lehre des Rheumatismus große Bedeutung erfahren. Auf dieses Gebiet kann hier

Dabei ergab sich, besonders bei Anwendung kleinerer Antigenmengen zur Reinjektion, schon innerhalb einer sehr kurzen Zeit (z. B. binnen 5 Tagen) die Entwicklung umschriebener Granulome. Die schnelle Entwicklung solcher tuberkuloider Wucherungen konnte auch PAGEL (1) bei lokaler Antigenapplikation in Niere und Leber anaphylaktischer Tiere demonstrieren.

KALLÓS und PAGEL[1] konnten die lokale anaphylaktische Entzündung der Kaninchenmuskulatur bei Anwendung eines Muskelantiserums näher untersuchen, und zwar in Anlehnung an später zu besprechende Versuche von MASUGI. Bei der intramuskulären Injektion von 0,1 ccm eines solchen spezifischen antikörperhaltigen Serums in die Muskulatur von Kaninchen entwickelte sich innerhalb einer Woche ein makroskopisch sichtbares Granulom.



Abb. 1. Histologisches Bild des Muskelgranuloms (Übersicht).

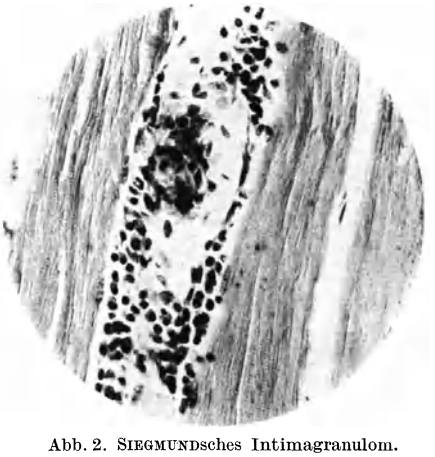


Abb. 2. SIEGMUNDsches Intimagranulom.

Dieses Granulom wurde histologisch untersucht, wobei folgende Befunde erhoben werden konnten: Die Muskelfasern im betroffenen Gebiet befinden sich in allen Stadien der Degeneration und des Zerfalls und es findet sich über das ganze Gebiet gehend eine mächtige, zellige Infiltration mit starker Beteiligung eosinophiler Elemente. Die Infiltratzellen ordnen sich stellenweise zu eigentümlichen, oft spindelförmigen Granulomen, wobei häufig degenerierte und nekrotische Muskelfasern das Zentrum bilden und dann kranzförmig von Epithelioidzellen als innerste Schicht des Granuloms umgeben sind. In den Granulomen können auch Riesenzellen beobachtet werden (Abb. 1).

Außerdem liegen im betroffenen Gebiet typische Gefäßveränderungen vor, perivasculäre Infiltrate, Endothelwucherungen, die zum Teil der Nekrose verfallen, und SIEGMUNDsche Granulome (Abb. 2).

Was die von KALLÓS und PAGEL beobachteten Erscheinungen besonders auszeichnet, ist einerseits die starke Parenchymdegeneration und andererseits die mächtige zellige Infiltration mit Eosinophilie, schneller und intensiver

leider nicht näher eingegangen werden, sondern es wird auf die Monographie von KLINGE [Erg. Path. **27** (1933)] verwiesen.

[1] Bisher im Druck nicht veröffentlicht. Die Befunde wurden am V. internationalen Rheumatismuskongreß (Lund, September 1936) unter Zugrundelegung besonderer, hier nicht zu diskutierender Gesichtspunkte, demonstriert.

Granulombildung und Gewebswucherung mit stärkster Beteiligung des Endothels, das einen typischen Ort der lokalen Antigen-Antikörperreaktionen darzustellen scheint, entsprechend der Annahme von SIEGMUND. Es ist wahrscheinlich, daß die Parenchymdegeneration zum Teil Folge einer lokalen Ernährungsstörung ist und daß andererseits an vielen Stellen die kleinen Parenchymnekrosen die granulomatöse Gewebswucherung verursachen, wie dies KLINGE annimmt. Verallgemeinern läßt sich jedoch diese Deutung der Histogenese nicht, da etwas entfernt vom Zentrum der Reaktion die beiden Formen von Gewebsveränderungen deutlich getrennt vorliegen. Hier gibt es perivasculäre Wucherungen von Lymphocyten und Makrophagen und unabhängig davon hyaline Degenerationen des Parenchyms. KALLÓS und PAGEL glauben annehmen zu müssen, daß beide Reaktionen Folgen der Resorption aus dem zentralen Herd darstellen.

KALLÓS und PAGEL (6) untersuchten außerdem die lokalen Veränderungen in der Lunge von aktiv oder passiv anaphylaktischen Meerschweinchen, die 0,1% Histamin- oder Acetylcholinlösung bzw. das homologe Antigen (Eiereiweiß- oder Pferdeserumverdünnung) in fein zerstäubter Form einmal eingeatmet hatten[1]. Sowohl die Histamin- bzw. die Acetylcholineinatmung als auch die Inhalation des homologen Antigens löst klinisch gleich schwere Erscheinungen aus, und zwar eine nach etwa 1—3minütiger Inhalation einsetzende exspiratorische Dyspnoe, die bei fortgesetzter Inhalation in wenigen Minuten zu asphyktischen Krämpfen und dann rasch zum Tode führt. Bei der Sektion ergibt sich bei allen drei Versuchsarten als Hauptbefund eine mächtige Lungenblähung (akutes Emphysem), bei den Histamin- und Acetylcholintieren außerdem subpleurale Blutungen. Mikroskopisch ergibt sich bei den Histamin- und Acetylcholintieren das Vorliegen eindrucksvoller Kreislaufstörungen: Hyperämie, Blutungen einerseits, plasmagefüllte Capillargebiete andererseits, außerdem eine mäßige intravasale Leukocytose mit mäßiger Beteiligung eosinophiler Zellen. Ferner bestand das auch makroskopisch wahrnehmbare, akute hochgradige Emphysem, das durch Konstriktion der Bronchen zustande gekommen war. Bei einmaliger Einatmung des homologen Antigens fanden KALLÓS und PAGEL (6) sowohl bei aktiv als auch bei passiv anaphylaktisch gemachten Meerschweinchen vor allem einen enormen Zustrom von Eosinophilen zu den betroffenen Lungengebieten (Bereich der mittleren und kleinen Bronchen). Die peribronchalen Gefäße sind strotzend mit Eosinophilen gefüllt, die auch zahlreich durch die Basalmembran in das Bronchalepithel auswandern (Abb. 5).

Außerdem ließ sich eine Vermehrung der Schleimbildung besonders auch im Bronchalepithel nachweisen, ferner ein hochgradiges Emphysem, sowie Quellung in der Wand einiger Bronchen und auch der Alveolarsepten.

Bei den Versuchen von KALLÓS und PAGEL (6) ergab sich also bei einmaliger Histamin- bzw. Antigeninhalation prinzipiell derselbe histologische Unterschied — bei klinisch gleichem Symptomenbild — wie bei der Untersuchung der Intracutanreaktion durch W. BERGER und LANG (8). Bei Histamin: Kreislaufstörungen mit mäßiger intravasaler Eosinophilie; bei Antigeneinatmung: vor allem eine mächtige Eosinophilie, die sich bereits in diesem frühen Zeitpunkt

[1] Über diese Versuche berichten wir weiter unten ausführlich, dort werden auch die Versuchsanordnung, die Veränderungen der Lunge und übrigen Organe nach wiederholter Inhalation, die Kontrollversuche usw. näher beschrieben.

(wenige Minuten) auch auf das Gewebe erstreckt, außerdem entzündliche Erscheinungen. Bei aktiv und passiv anaphylaktisch gemachten Tieren waren die geweblichen Veränderungen, insbesondere auch die Eosinophilie, gleichartig und gleich stark ausgebildet. Außerdem konnte gezeigt werden, daß dieselben Veränderungen wie bei Histamin- auch bei Acetylcholineinatmung zustande kommen. Wahrscheinlich ließe sich die Zahl gleichartig wirkender Stoffe leicht vermehren. Von den verschiedenen Antigenen war selbstverständlich nur das homologe wirksam.

Bei intravenöser Antigenzufuhr entsteht bei Meerschweinchen dasselbe klinische Bild wie bei Inhalation (bronchospastischer Shock). Bei der histologischen Untersuchung der Lunge solcher Shocktiere finden sich ebenfalls dieselben Veränderungen [GAY und SOUTHARD, SCHITTENHELM und WEICHARDT (6), SCHLECHT (1, 2), SCHLECHT und SCHWENKER (3, 4) u. a.]. Bei der „allgemeinen Anaphylaxie" finden sich auch in anderen Organen einige Veränderungen, von denen wir bei Meerschweinchen und Kaninchen besonders häufig die eosinophile Durchsetzung der Milz gefunden haben [KALLÓS und PAGEL (6)].

Ein ziemlich regelmäßig wiederkehrender Befund ist die von BENEKE (1), ferner BENEKE und STEINSCHNEIDER (2) beschriebene und von WORZIKOWSKY-KUNDRATITZ bestätigte hyaline Degeneration des Zwerchfells und der Thoraxmuskulatur, die wir aber [KALLÓS und PAGEL (6)] mit ebensolcher Häufigkeit bei den Histamin- und Acetylcholintieren vorgefunden haben und mit WELLS (2) auf asphyktische Kontraktionen der Muskulatur zurückführen möchten. Verfettungen im Herzen (GAY und SOUTHARD) konnten wir nicht nachweisen. In der sehr sorgfältigen und umfangreichen Arbeit von APITZ (1) über anaphylaktische Organveränderungen von Kaninchen sind noch als Erscheinungen der allgemeinen Anaphylaxie bei intravenöser Zuführung großer Antigenmengen Leber- und Herzmuskeldegeneration, Entzündung der rechten Kammerwand des Herzens, ferner Gefäßentzündungen beschrieben. Auch APITZ beobachtete häufig die starke Beteiligung eosinophiler Zellen in zelligen Infiltraten bei der Anaphylaxie. LASOWSKY und KOGAN haben die Beteiligung der Nerven am lokalanaphylaktischen Prozeß näher untersucht und fanden dabei entzündliche Erscheinungen ähnlicher Art wie wir sie weiter oben beschrieben haben. TSUJI berichtet über histologische Befunde bei durch intravenöse Antigen- bzw. Histaminzufuhr getöteten Meerschweinchen und hebt hervor, daß bei ersteren eine eosinophile Durchsetzung der Lunge zu finden ist, die bei letzteren fehlt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die anaphylaktische Gewebsreaktion durch einige Merkmale ausgezeichnet zu sein scheint, die sie von anderen Entzündungsarten in charakteristischer Weise auch morphologisch unterscheiden, als solche sind zu nennen: die Kombination der heftigen, eigentümlichen Kreislaufserscheinungen mit außergewöhnlich mächtiger Zellinfiltration und Gewebseosinophilie und ferner die Bindegewebsverquellung und schließlich der Übergang zum Granulomstadium unter charakteristischer Beteiligung der Gefäße. Es wird trotzdem schwer, ja vielleicht kaum möglich sein, ein einzelnes, aus der angedeuteten Kausalreihe herausgenommenes histologisches Bild als „anaphylaktische Entzündung" zu bezeichnen, ohne eine nach DOERR (8) „unzulässige ätiologische Aussage" zu machen, da die Einzelkomponenten der anaphylaktischen Entzündung auch bei anderen Entzündungsarten vorkommen können (vgl. Entzündung durch Histamin usw.). Am wenigsten scheint uns, wie auch W. BERGER und LANG (7, 8), diese Einschränkung für die ausgeprägte Gewebseosinophilie Anwendung finden zu müssen, ihr Vorhandensein stellt zumindest ein Verdachtsmoment ersten Ranges für die anaphylaktische Ätiologie einer Entzündung dar.

GRAFF stellt in seiner jüngst erschienenen Arbeit die histologische Sonderstellung allergischer Reaktionen überhaupt in Abrede. Die Versuche, die seiner ablehnenden Kritik zugrunde liegen, sind nicht nur nicht überzeugend, sondern viel mehr läßt sich aus ihnen die Unhaltbarkeit der Anschauungen von GRAFF ohne weiteres ableiten [vgl. RÖSSLE (3)].

Wir möchten hier auf die Diskussion über Eosinophilie bei SCHITTENHELM und WEICHARDT (6), AHL und SCHITTENHELM, SCHLECHT (1, 2), SCHLECHT und SCHWENKER (3, 4), W. BERGER und LANG (7, 8), HOMMA, ferner auch auf die aufschlußreichen Arbeiten von BIGGART, DEAN ferner CAMPBELL, DRENNAN und RETTIE sowie auf STEINBERG, TSUJI, W. JADASSOHN (4), BAAGØE (3), MCINTOSH, KAIJSER, KALLÓS (1), ferner HLAVÁČEK verweisen, außerdem auf unsere Ausführungen, die weiter unten über die geweblichen Wirkungen der wiederholten Antigenzufuhr bei anaphylaktischen Tieren gegeben werden.

Worin die Funktion der Eosinophilzellen besteht, ist einstweilen völlig unbekannt, ebenso auch welcher Stoff den chemotaktischen Reiz ausübt, der die Eosinophilzellen anlockt, sicher ist, daß diese im Knochenmark entstehen und auf dem Blutwege an den Reaktionsort gelangen.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß die anaphylaktischen Krankheitserscheinungen wenigstens zum größten Teil auf einer direkten Zellreizung durch die zellständige Antigen-Antikörperreaktion beruhen müssen. Vielleicht, dies ist auf Grund der vorliegenden Tatsachen nicht ohne weiteres abzuweisen, aber auch keine zur Erklärung der Beobachtungen notwendige Annahme, werden infolge der Zellreizung auch wirksame Substanzen (Histamin, H-Substanzen) frei, die ihrerseits einen Teil der Krankheitserscheinungen bedingen. Die anaphylaktische Reaktion zeichnet sich durch eine doppelte Spezifizität aus, und zwar durch eine ätiologische, da sie die Folge einer streng spezifischen Antigen-Antikörperreaktion darstellt und sich immer am „cellulären Sitz" einer der beiden reagierenden Komponenten abspielt; außerdem durch eine morphologische Spezifizität. Morphologisch ist die anaphylaktische Reaktion eine in ihrem Gesamtverlauf eigentümliche Entzündung, deren Einzelphasen an sich nicht charakteristisch zu sein brauchen. Auf die Bedeutung der Gewebseosinophilie als charakteristisches Merkmal sei auch an dieser Stelle nochmals hingewiesen. Es konnten keine funktionellen oder morphologischen Merkmale ermittelt werden, die die anaphylaktische Entzündung als eine hyperergische kennzeichnen lassen würden, ebenso ergab sich auch kein Anhaltspunkt für die Annahme einer Zweckmäßigkeit der anaphylaktischen Lokalreaktion von teleologischem Standpunkt aus. Die anaphylaktische Lokalreaktion kann nahezu regelmäßig mit dem homologen Antigen ausgelöst werden, was ihr eine diagnostische Bedeutung verleiht.

V. Die „Idiosynkrasien".

1. Vorbemerkungen.

Bei der Behandlung der Entwicklung des Allergiebegriffes haben wir bereits darauf hingewiesen, daß durch die grundlegenden Untersuchungen von WEICHARDT, ferner SCHITTENHELM und WEICHARDT, die sog. Idiosynkrasien bereits frühzeitig als allergische Symptomenkomplexe definiert werden konnten. WEICHARDT und SCHITTENHELM haben auch schlüssige Beweise dafür erbringen können, daß es sich bei diesen Krankheiten um Störungen handelt, die als Folge von zellständigen Antigen-Antikörperreaktionen zu betrachten sind. Damit war die celluläre Natur solcher Prozesse einerseits und ihre Verwandtschaft zur Anaphylaxie andererseits klargestellt.

Durch die Feststellung der cellulären Natur solcher Prozesse ist der Name „Idiosynkrasie" eigentlich nicht mehr angängig, da er, wie erwähnt, von der Vorstellung einer falschen Säftemischung abgeleitet wurde und somit einen humoralen Prozeß postuliert. Doch hat sich dieser Name eingebürgert und wird in der medizinischen Literatur sehr häufig gebraucht. Wir wollen darauf hinweisen, daß wir diese Bezeichnung ganz unabhängig von ihrem ursprünglichen gedanklichen Inhalt nur als historisch gegebene Bezeichnung der einschlägigen Krankheitsgruppe beibehalten möchten.

Doerr (5) definiert die Idiosynkrasie als „einen unter natürlichen Lebensbedingungen auftretenden abnormen Zustand gesteigerter und qualitativ geänderter Reaktivität, der nach der Einverleibung bestimmter Stoffe ('auslösende Substanzen') in Form besonderer krankhafter Erscheinungen (der 'idiosynkrasischen Reaktionen') manifest wird; von der chemischen Beschaffenheit und von der physiologischen Wirkungsweise der auslösenden Substanzen ist der klinische Typus der ausgelösten Störungen vollkommen unabhängig".

Aus der Definition von Doerr ergeben sich ohne weiteres eine Anzahl von Berührungspunkten mit den von uns in den vorigen Kapiteln behandelten experimentellen Phänomenen, namentlich mit der Anaphylaxie. Hier wie dort scheint eine geänderte Reaktivität dazu zu führen, daß bei der Einwirkung bestimmter, für die überwiegende Mehrzahl der Individuen derselben Spezies nicht krankmachender Substanzen, gewisse, von der Art der Substanzen unabhängige, aber für die Artzugehörigkeit der reagierenden Organismen charakteristische Störungen bestimmter Zellfunktionen, auftreten. Für beide Erscheinungsgruppen ist außerdem eine weitgehende Spezifizität der Auslösbarkeit der erwähnten Erscheinungen kennzeichnend. Bei der experimentellen Anaphylaxie kann eine solche Auslösung nur mit dem zur Vorbehandlung benutzten Antigen bewirkt werden, bei den Idiosynkrasien durch die Einverleibung einer bestimmten oder höchstens einiger Substanzen. Bei der Anaphylaxie konnte herausgestellt werden, daß die Krankheitserscheinungen von der Zuführungsart und Menge des einverleibten Antigens einerseits und von dem vornehmlichen Sitz der reagierenden Antikörper andererseits abhängig sind. Ferner konnte gezeigt werden, daß sich bei der Auslösung meistens mehrere Gewebsarten durch ihre Teilnahme an der Reaktion auszeichnen, daß aber oft eine bestimmte Gewebsart vornehmlich beteiligt ist und dem entstehenden Symptomenbild das Gepräge gibt. Ein solches Vorherrschen gewisser Symptome war auf zwei Wegen zustande gekommen: entweder durch lokale Applikation des Antigens oder dadurch, daß das einverleibte Antigen zu gewissen, hochgradig antikörperhaltigen und sehr sinnfällig reagierenden Geweben durch seine chemische Affinität auf dem Blutwege hingeleitet wurde. Wir haben betont, daß das Vorherrschen gewisser Symptome, wie z. B. des Bronchospasmus bei der allgemeinen Anaphylaxie des Meerschweinchens, nicht so viel bedeutet, daß andere Gewebe an der Reaktion nicht gleichzeitig ebenfalls teilnehmen, sondern daß vielmehr regelmäßig auch Symptome von seiten der Haut, der Schleimhäute, des Gefäßsystems, des Magen-Darmtractus, der Harnwege usw. zu beobachten sind. Mehr oder weniger sind auch bei der lokalen Anaphylaxie andere Organe in Mitleidenschaft gezogen. Durch die Kombination dieser Möglichkeiten entstehen, wie bereits gezeigt, mannigfache Krankheitsbilder bei der Anaphylaxie und die klinische Beobachtung am Menschen scheint zu beweisen, daß sich die Idiosynkrasien ebenfalls durch eine erstaunliche Mannigfaltigkeit ihrer Symptome auszeichnen. Nach dem jeweiligen „Leitsymptom" können wir bei den Idiosynkrasien

verschiedene Erscheinungsformen unterscheiden. So idiosynkrasische Reaktionen der Haut in Form von Ekzem, Urticaria oder flüchtiger Ödeme (z. B. QUINCKE-Ödem), solche der Schleimhäute in Form von katarrhalischen Erscheinungen und Ödem (Conjunctivitis, Rhinitis, Enteritis, Cystitis usw.), der glatten Muskulatur in Form von Spasmen (Asthma bronchale, Ileus, Koliken usw.), des Gefäßsystems [das eigentlich an allen Reaktionsformen beteiligt ist, doch auch selbständige idiosynkrasische Reaktionen wie Migräne, gewisse Fälle von Angina pectoris (LICHTWITZ), von Hyper- und Hypotonie usw. aufweist,] der Drüsen (z. B. Leberfunktionsstörungen, Hypersekretion der Schleim- und Tränendrüsen usw.). Je nach Lokalisation und Kombination der Erscheinungen entsteht eine Vielfältigkeit an Krankheitsbildern.

Es sei hier ausdrücklich betont, daß wir nur die eigentlichen Idiosynkrasien berücksichtigen, d. h. lediglich die Krankheiten, bei denen die Begleiterscheinungen zellständiger Antigen-Antikörperreaktionen die Krankheit ausmachen. Im Verlauf einer Reihe von andersartigen Krankheiten treten sekundär ebenfalls solche Reaktionen auf, die das klinische und gewebliche Bild der Krankheit unter Umständen wesentlich beeinflussen. Diese zweite Gruppe hat mit „Idiosynkrasie" nichts zu tun und soll hier also nicht behandelt werden. Diese prinzipielle Unterscheidung kommt auch in unserem Bericht, den wir vor kurzem über ein typisches Beispiel der letztgenannten Krankheitsgruppe, nämlich über die Tuberkulose, an dieser Stelle erstattet haben [KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (2)], zum Ausdruck.

HANSEN und NACHMANN (3) haben bei der genauen klinischen Beobachtung von 300 Idiosynkrasikern, die Asthma, Heufieber, Urticaria, QUINCKE-Ödem oder Ekzem hatten, folgende idiosynkrasische Nebensymptome verzeichnen können: 1. Bindehautreizungen und Katarrhe der Conjunctiva. 2. Reizungen der Nasenschleimhaut (Juckreiz, Schnupfen, Niesanfälle). 3. Laryngitis, akute Heiserkeit. 4. Asthmoide Zustände, Bronchospasmen. 5. Akute Bronchitis, Tracheitis, eosinophiler Auswurf. 6. Akute Magenschmerzen, Aufstoßen, Erbrechen usw. 7. Spastische Obstipation. 8. Paroxysmelle Diarrhöen. 9. Herzklopfen, Bradykardie, irregulärer Vaguspuls, oft abwechselnd mit flatterndem sehr beschleunigtem Puls. 10. Hautwallungen, „Hitzen". 11. Abkühlungen der Haut, Frieren. 12. Zirkulationsstörungen (Hautblässen, Parästhesien, Kribbeln, Hautrötungen, Akrocyanosen). 13. Hautschweiße. 14. Juckreiz. 15. Urticariaquaddel, QUINCKE-Ödem. 16. Kopfschmerzen. 17. Echte Migräneanfälle. 18. Erregungszustände, motorische Unruhe. 19. Akute Angstzustände. 20. Temperatursteigerungen. Die Autoren betonen selbst, daß sich die Zahl dieser Neben- oder Begleiterscheinungen leicht vermehren ließe. Wir können z. B. aus unseren Beobachtungen anführen, daß Ekzematiker sehr häufig Sekretionsstörungen des Magens aufweisen. Bei Asthmatikern findet man oft Miktionsbeschwerden, besonders Harndrang in der Nacht usw. HANSEN und NACHMANN weisen auch darauf hin, daß sich auch die Leitsymptome bei den einzelnen Idiosynkrasikern gerne kombinieren, wobei die Auslösungsursache für verschiedene Symptomenkomplexe verschieden sein kann. Diese Tatsache können wir aus vielfältiger eigener Erfahrung bestätigen. HANSEN und NACHMANN (3) stellten eine interessante Tabelle über 296 Idiosynkrasiker zusammen, wobei sie die Häufigkeit dieser Kombinationen erfaßten. Wir geben diese Tabelle auf der nächsten Seite wieder, da sie unseres Erachtens eine besondere Beachtung verdient.

Aus der Tabelle geht hervor, daß durchschnittlich jeder einzelne Idiosynkrasiker wenigstens zwei „Leitsymptome" aufgewiesen hat. Jeder der einzelnen Patienten zeigte außerdem mehrere der oben genannten 20 „Begleitsymptome".

SCHITTENHELM und WEICHARDT haben bezüglich der Anaphylaxie die beobachtete Vielfältigkeit der Symptome auf die zellständige Antigen-Antikörperreaktion in bestimmten Gewebsarten zurückgeführt und so z. B. von Conjunctivitis oder Enteritis anaphylactica usw. gesprochen. WEICHARDT war unbestreitbar der erste, der eine gleichartige Genese auch bei einer typischen idiosynkrasischen Krankheit, nämlich beim Heuschnupfen, angenommen und experimentell gestützt hat.

Tabelle 1. Übersicht über 296 Idiosynkrasiker. (HANSEN und NACHMANN.)

Ein- oder mehrmals voraufgegangene oder nachfolgende andere allergische Erkrankungen	Erkrankung während der ersten Beobachtungszeit					
	Asthma bronchiale allergicum (183)	Heufieber (67)	Urticaria (17)	QUINCKE-Ödem (5)	Allergisches Ekzem (9)	Andere allergische Erkrankungen (15)
Allergische Conjunctivitis	26	44	4	0	4	5
Allergische Rhinitis	73	6	2	3	3	8
Heufieber	17	—	0	0	1	1
Allergisch-eosinophile Bronchitis	73	15	0	0	0	4
Asthma bronchiale allergicum	—	39	3	1	2	7
Allergische gastro-intestinale Störungen	10	4	3	0	3	2
Migräne	21	8	2	2	1	6
Urticaria	45	19	—	4	4	2
QUICNKE-Ödem	17	6	11	—	2	0
Ekzem	39	15	5	0	—	1
Pruritus	38	23	8	0	3	3
Allergische Cholecystopathie	2	0	1	0	1	0

Es ist kein Zufall, daß gerade der Heuschnupfen zu theoretischen Deutungen bei der Idiosynkrasie Anlaß gegeben hat. Es war ja schon besonders lange bekannt, daß die charakteristischen Symptome dieses Sommerkatarrhs, Rhinitis und Conjunctivitis, seltener auch Bronchitis und asthmoide Zustände oder Asthma, bei gleichartiger Exposition nur bei einer gewissen, geringen Anzahl von Individuen sich einstellen, wenn diese in die Nähe von Blüten gewisser Art kommen. Bereits BLACKLEY, der erste wissenschaftliche Bearbeiter dieses Gebietes, konnte feststellen, daß die auslösende Ursache des Katarrhs der Blütenstaub ist. Er wies ferner bereits 1873 darauf hin, daß bei verschiedenen Menschen mit Pollenidiosynkrasie trotz der Gleichartigkeit der klinischen Symptome verschiedene Pollenarten auslösend wirken. Er erstreckte seine Untersuchungen auch auf die Frage, ob außer den offensichtlich beteiligten Schleimhäuten auch andere Organe durch die betreffenden Pollenarten gereizt werden können und stellte dabei fest, daß bei den Idiosynkrasikern die ursächlich verantwortliche Pollenart eine Reizung der Haut bedingt, wenn man Pollenkörner auf eine skarifizierte Hautstelle appliziert. Diese Untersuchungen blieben dann lange unbeachtet und erfuhren erst durch WEICHARDT ihre richtige Wertung und Deutung, um dann auch unter dem Einfluß der Entdeckung der Anaphylaxie und der Allergie allgemeine Geltung zu erfahren.

WEICHARDT (1, 4, 5, 6, 7) hat erstens feststellen können, daß Pollenaufschwemmungen, wenn man sie Tieren (Ziegen) wiederholt injiziert, schließlich anaphylaktische Erscheinungen auslösen, mit anderen Worten erwiesen sich Pollen als anaphylaktische Antigene. Zweitens gelang WEICHARDT der Nachweis, daß von Tieren gewonnene Pollenantisera, denen von anderen Autoren (DUNBAR) antitoxische Eigenschaften zugeschrieben worden sind, nicht nur nicht „antitoxisch" sind, sondern vielmehr lokal appliziert die Heuschnupfenerscheinungen verstärken. Daraus konnte gefolgert werden, daß Pollen keine Toxine für gewisse empfängliche Personen darstellen, sondern die Krankheitserscheinungen wahrscheinlich derart ausgelöst werden, daß Pollen eingeatmet

werden und mit Antikörpern, die in den Zellen der in Frage kommenden Schleimhäute ihren Sitz haben, in Reaktion treten, wobei die Zellen nach Art der Anaphylaxie eine Reizung erfahren. Damit war der Weg zum Verständnis der idiosynkrasischen Reaktionsbereitschaft gebahnt und ihre Verwandtschaft zu der tierexperimentellen Anaphylaxie erstmalig experimentell belegt.

Die spätere Forschung suchte die von WEICHARDT aufgezeigte Beziehung zwischen Idiosynkrasie und Anaphylaxie zu vertiefen, wobei sich aber bald einige Unterschiede zwischen diesen beiden Erscheinungsgruppen bemerkbar gemacht haben, die Anlaß geworden sind, sie voneinander abzutrennen, ja sie in Gegensatz stellen zu wollen. Die Gründe für eine solche Trennung der Anaphylaxie und der Idiosynkrasie haben am deutlichsten COCA (1, 2, 3, 6) sowie COCA, WALZER und THOMMEN (4) formuliert. Wir wollen ihre Ausführungen einer kritischen Prüfung unterziehen, sie mit den übrigen Angaben der Literatur vergleichen und zu ihrer Bewertung eine Reihe von Experimenten anführen, um hierdurch zu versuchen, die Stellung der Idiosynkrasien aufzuklären.

2. Die Beurteilung des Systems von COCA.

Bevor wir in die nähere Behandlung der begrifflichen Einordnung der Idiosynkrasien eintreten können, müssen wir einige Untersuchungen besprechen, die für die Erkennung der Idiosynkrasien einerseits und für ihre Einordnung andererseits von gleich großer Wichtigkeit geworden sind.

BLACKLEY hat bereits 1873 darauf hingewiesen, daß bei Pollenidiosynkrasikern die ätiologisch verantwortliche Pollensorte Hautreaktionen hervorzurufen vermag, wenn sie in geeigneter Form mit der skarifizierten Haut in Berührung gebracht wird. Die Entdeckung der lokalen Anaphylaxie durch ARTHUS und die Einführung diagnostischer Hautreaktionen bei den Infektionskrankheiten durch v. PIRQUET, legten es nahe, die Versuche von BLACKLEY bei verschiedenen Idiosynkrasien aufzunehmen. Die Ausführung solcher „Hautprüfungen" kann ein doppeltes Ziel haben: Ist die auslösende Substanz bei dem betreffenden Idiosynkrasiker bekannt, so kann die Hautprüfung die Beteiligung der Haut an der Idiosynkrasie nachweisen. Ist die auslösende Substanz nicht bekannt, so kann sie mit Hilfe von Hautprüfungen eventuell in der Weise ausfindig gemacht werden, daß man eine möglichst große Anzahl solcher Substanzen, die bekanntlich idiosynkrasische Symptome auszulösen pflegen, mit der skarifizierten Haut der betreffenden Versuchsperson in Berührung bringt. Reagiert die Haut der Versuchsperson auf eine oder einige der geprüften Substanzen „positiv", d. h. entsteht an der Applikationsstelle eine sog. urtikarielle Sofortreaktion (Quaddel und Rötung), so muß durch einen Expositionsversuch unter „natürlichen Bedingungen" der Beweis erbracht werden, daß die betreffende Substanz wirklich mit der Idiosynkrasie in ursächlichem Zusammenhang steht.

W. BERGER und HANSEN (2, 4) haben sich besonders um dieses Verfahren bemüht und seine Kriterien zu klären versucht. Sie prüften die Haut von Idiosynkrasikern mit einer möglichst großen Anzahl von Substanzen, mit denen die betreffenden Idiosynkrasiker in Berührung gekommen sind und von denen es bekannt war, daß sie bei anderen Personen unter ähnlichen Bedingungen idiosynkrasische Symptome auslösen konnten (wir wollen solche Substanzen einstweilen Idiosynkrasiogene nennen). Als Idiosynkrasiogene kamen in erster Linie eiweißhaltige Nahrungsmittel, wie Fleisch- und Fischsorten, Gemüse, Ei, Milch usw., außerdem eventuell Arzneimittel, die die Betreffenden zu sich genommen hatten, Substanzen mit denen sie beruflich in Berührung gekommen sind (z. B. Farbstoffe,

Beizmittel, Pelzhaare usw.), verschiedene Pollensorten usw. in Frage. Alle diese Substanzen wurden einer schonenden Verarbeitung unterzogen [Methoden s. bei BRAY, W. BERGER und HANSEN, COCA, KÄMMERER, URBACH (2) u. a.], so daß schließlich zur Hautprüfung Lösungen oder Aufschwemmungen zur Verfügung standen, die für nichtidiosynkrasische Versuchspersonen und für alle diejenigen Idiosynkrasiker, die nicht gegen die betreffende Substanz idiosynkrasisch waren, vollkommen reizlos waren, wenigstens in der zu den Proben angewandten Konzentration. Bei solchen Prüfungen ergab sich, daß bei einem Teil der Idiosynkrasiker nur eine einzige Substanz eine positive Hautreaktion ergab und diese Substanz war dann auch imstande, wenn sie unter geeigneten Bedingungen geprüft wurde, die fraglichen Krankheitserscheinungen auszulösen. Bei anderen Idiosynkrasikern waren mehrere Reaktionen positiv und alle so aufgefundenen Substanzen auslösend. So konnte man die Idiosynkrasiker in 2 Gruppen einteilen, in eine „monovalent" und in eine „polyvalent" reagierende Gruppe. Es ergab sich dann noch eine 3. Gruppe mit positiven Hautreaktionen, bei der die die Hautreaktion gebende Substanz nicht imstande war idiosynkrasische Krankheitssymptome zu erzeugen, so daß man eine „latente Idiosynkrasie" der Haut annehmen muß [W. BERGER (1); nach HENRY haben etwa 50% der Idiosynkrasiker auch manifeste Hautsymptome], die nur bei der Hautprüfung zutage tritt. Schließlich ergab eine Gruppe von Idiosynkrasikern überhaupt keine positive Hautreaktion. Hier sind 2 Möglichkeiten zu erwägen, entweder wurde die ursächlich verantwortliche Substanz zur Prüfung nicht herangezogen oder die Haut war an der Idiosynkrasie nicht beteiligt. Für eine Gruppe von Idiosynkrasien mit fehlender urtikarieller Hautreaktivität konnte diese zweite Erklärungsmöglichkeit nicht herangezogen werden, nämlich für die mit offensichtlicher Beteiligung der Haut in Form des idiosynkrasischen Ekzems. Hier konnte nur erwogen werden, daß die urtikarielle Reaktion eine entzündliche Gefäßreaktion darstellt, während beim Ekzem das Epithel der Haut vornehmlich beteiligt ist. So war es gegeben die von J. JADASSOHN angegebene epitheliale Reaktion für die Prüfung solcher Fälle heranzuziehen. Bei dieser wird das unverletzte Epithel mit dem fraglichen Idiosynkrasiogen in Kontakt gebracht. Im Falle einer positiven Reaktion entsteht an der Berührungsstelle eine lokale Erkrankung des Epithels in Form von Ekzem. Durch die Heranziehung der von J. JADASSOHN angegebenen „epicutanen" Hautprüfung haben wir gelenrt an der Haut 2 Reaktionsformen zu unterscheiden, nämlich die vasculäre und die epitheliale, die freilich auch kombiniert, gleichzeitig vorkommen können [Näheres über die Anstellung und Bewertung solcher Proben s. bei B. BLOCH (1, 2), W. JADASSOHN (1), KÄMMERER, URBACH (2), STORM VAN LEEUWEN (10), MIESCHER, BURCKHARDT (1, 2), ROBERT, TEZNER (1, 2, 3), LEHNER und RAJKA (1, 2), LEHNER und URBÁN (3), ADELSBERGER (4, 5, 6), BUSCHKE, BEILJERINCK, DANBOLT, ZURHELLE und BEILJERINCK, ferner BERING und ZITZKE u. a.]. Hier seien noch einige statistische Daten angeführt. PINES und HYMANS untersuchten 4589 Idiosynkrasiker genau mit mehr als 200 Idiosynkrasiogenen. Sie erhielten bei etwa 70% ihrer Fälle positive Reaktionen mit Nahrungsmittelproteinen. Dabei ergab sich ferner, daß die Zahl der positiv Reagierenden davon unabhängig war, wie lange idiosynkrasische Symptome bestanden haben. H. L. ALEXANDER (2) gibt folgende Zahlen an: Die größte Häufigkeit positiver Reaktionen erhält man bei Heuschnupfenkranken mit Pollen, nämlich 93,2% [nach HANSEN (1) sowie W. BERGER und HANSEN (3, 4) erhöht sich diese Zahl bei Anwendung besonders gut zusammengestellter Pollenserien auf 100%, nach unserer Erfahrung reagieren in der Tat alle Heuschnupfenkranke auf das von HANSEN angegebene „Helisen" positiv]; bei anderen Idiosynkrasieformen ist die Häufigkeit positiver Hautreaktionen wesentlich kleiner und bewegt sich zwischen 50—70%. ALEXANDER (2) führte z. B. mit Extrakt aus Federn 5491 Hautreaktionen aus, davon waren 20,3% positiv, bei Orris Root waren von 2537 Proben 16,9%, bei Pferdeschuppen von 2798 16,6%, bei Wolle von 602 11,3%, bei Pyrethrum von 1153 9,3%, bei Katzenschuppen von 1667 9,2%, bei Rinderschuppen von 745 8,7%, bei Hundeschuppen von 365 8,3%, bei Weizen von 1999 22,4%, bei Ei von 923 18,4%, bei Milch von 1176 4,8%, bei Schokolade von 285 13,9%, bei Spinat von 330 13,3%, bei Bohnen von 822 12,9%, bei Kartoffeln von 604 12,1%, bei Tomaten von 522 11,9%, bei Rüben von 329 11,8%, bei Erbsen von 548 11,5%, bei Gerste von 647 10,7%, bei Roggen von 946 8,9%, bei Schweinefleisch von 508 8,3%, bei Rindfleisch von 527 7,7%, bei Hafer von 1711 6,7%, bei Mais von 1774 5,7%, bei Reis von 635 5,7% und schließlich bei Pfeffer von 452 17,5% positiv. Daraus ergibt sich einerseits, daß eine sehr große Anzahl von Substanzen, mit denen wir im täglichen Leben in Berührung kommen als Idiosynkrasiogene wirken können und andererseits, daß die Häufigkeit positiver Hautreaktionen bei

verschiedenen Substanzen sehr verschieden ist, was auf keine uns bekannte Eigenschaft der betreffenden Substanzen zurückgeführt werden kann. BARRETT untersuchte 2000 Pollenidiosynkrasiker und fand dabei, daß nur 9,7% gegen eine einzige, 15,4% gegen 2, 25,7% gegen 3 und fast die Hälfte der Untersuchten, nämlich 49,2%, gegen 4 oder mehrere Pollenarten idiosynkrasisch waren. Baumpollen waren beteiligt bei 33,1% der Fälle, Gräserpollen bei 41,4% und Unkrautpollen bei 70,1%. Nach den amerikanischen Massenstatistiken, die durch die europäische Erfahrung bestätigt werden können, beträgt die Zahl der monovalenten Idiosynkrasiker etwa 40%, die der polyvalenten also 60%. Nach den Angaben von COCA, COOKE, BRAY, KÄMMERER, MAAS usw. ist die Zahl der manifesten Idiosynkrasiker auf etwa 8% der Bevölkerung zu schätzen, die Zahl der Personen mit positiven Hautreaktionen und nur leichten, kaum beachteten idiosynkrasischen Symptomen („latente Fälle" miteinberechnet, vgl. die Angaben von RACKEMANN und SIMON, VAUGHAN ferner SALÉN und JUHLIN-DANNFELT) muß wenigstens 30% betragen. Nach STORM VAN LEEUWEN findet man in Holland allein 8,2% Asthmatiker.

Die Methode der Hautprüfung ist außerordentlich wertvoll bei der Auffindung von Idiosynkrasiogenen und auch bei der Diagnose der Idiosynkrasien. Eine positive Hautreaktion kann nur dann diagnostisch verwertet werden, wenn gezeigt werden kann, daß die auslösende Substanz wirklich das gesuchte oder wenigstens eines der gesuchten Idiosynkrasiogene ist. Kann dieser Beweis nicht erbracht werden, so ist die Hautreaktion nur mit Vorbehalt zu bewerten. Der negative Ausfall der Hautprüfungen besagt nichts gegen die idiosynkrasische Natur einer Krankheit und auch nichts gegen die ursächliche Beteiligung einer Substanz als Idiosynkrasiogen. Für eine solche kritische Bewertung der Resultate der Hautreaktionen trat jüngst besonders HARLEY (3) ein.

Die ausgedehnte Anwendung der Hautprüfungen hat positive Reaktionen bei einer Anzahl von Versuchspersonen aufgezeigt, bei denen ein früherer Kontakt mit der betreffenden Substanz nicht nachzuweisen war. Ebenso wurden auch idiosynkrasische Anfälle bei Patienten beobachtet, z. B. ausgelöst durch Nahrungsmittel wie Erdbeeren, Krebs oder Ähnliches, bei denen ein früherer Kontakt mit dem betreffenden Nahrungsmittel nicht aufzuzeigen war. Hingegen konnte man oft nachweisen, daß in der Familie solcher Personen mehrere Mitglieder der vorigen und nachfolgenden Generationen ebenfalls Idiosynkrasien aufwiesen (COCA, COOKE u. a.). Von diesen Tatsachen ging COCA bei der Aufstellung seiner Hypothesen über die Natur der Idiosynkrasien aus.

COCA stellte fest, daß 1. die tierexperimentelle Anaphylaxie immer die Folge einer Vorbehandlung mit einem bestimmten Antigen (oder auch mehreren solchen) ist, während bei den Idiosynkrasien eine solche Vorbehandlung im allgemeinen nicht stattfindet, ja sogar ist häufig auch kein unwillkürlicher Kontakt mit dem Idiosynkrasiogen in der Anamnese nachzuweisen.

2. Bei der tierexperimentellen Anaphylaxie infolge der Vorbehandlung Antikörper gebildet werden, die im Serum der anaphylaktischen Tiere durch die Übertragung des Serums auf andere Tiere, wodurch die Entstehung einer passiven Anaphylaxie bei diesen bewirkt wird, nachzuweisen sind. Überträgt man das Serum idiosynkrasischer Menschen auf Meerschweinchen nach Art der Übertragung der Anaphylaxie, z. B. vom Kaninchen auf das Meerschweinchen, so kann man mit dem Idiosynkrasiogen keinen Anfall beim Serumempfängertier auslösen.

3. Substanzen, die häufig als Idiosynkrasiogene identifiziert werden, erzeugen oft bei Meerschweinchen keine Anaphylaxie, sind also für Meerschweinchen nicht antigen.

4. Das Überstehen eines anaphylaktischen Anfalls beim Meerschweinchen immer von einer kürzeren oder längeren Phase der Antianaphylaxie gefolgt wird, während eine solche nach den idiosynkrasischen Anfällen des Menschen nicht zur Beobachtung kommt.

5. Das Krankheitsbild der Anaphylaxie beim Meerschweinchen immer gleichartig, während das bei der Idiosynkrasie des Menschen sehr vielfältig ist.

6. Bei der Idiosynkrasie häufig, ja fast immer eine erbliche Belastung nachzuweisen ist.

7. Bei entsprechender Vorbehandlung alle Meerschweinchen anaphylaktisch werden, während die Zahl der Idiosynkrasiker trotz des nachweisbar häufigen Kontakts aller Menschen mit Idiosynkrasiogenen verhältnismäßig gering ist.

8. Bei der Anaphylaxie durch Zuführung des Antigens in geeigneter Art und Dosierung eine „Desensibilisierung" zu erreichen ist, während eine solche bei den Idiosynkrasien nicht zu erzielen ist.

Aus den aufgezählten Feststellungen folgerte Coca, daß Anaphylaxie und Idiosynkrasie voneinander wesensverschiedene Zustände sind. Für die Idiosynkrasie, deren celluläre Natur auch für ihn nicht zweifelhaft war, schlug er den Namen Atopie vor. Er nahm an, daß im Gegensatz zu der Anaphylaxie die Atopie eine angeborene, vererbte Disposition darstellt, die sich darin äußert, auf den Kontakt mit einer bestimmten Substanz, dem Atopen, mit den bekannten Symptomen zu reagieren. Bei der Atopie sind keine auf Meerschweinchen übertragbare anaphylaktische Antikörper, sondern „atopische Reagine" vorhanden, deren passive Übertragung nicht gelingt.

Wir wollen nun die Einwände von Coca einzeln prüfen, um feststellen zu können, ob die Aufstellung des Begriffes der Atopie als „erbliche Form der Überempfindlichkeit" eine Berechtigung hat oder ob stichhaltige Beweise dafür zu erbringen sind, daß die Idiosynkrasien in ihrem Krankheitsgeschehen mit der Anaphylaxie wesensgleich und somit begrifflich in das System der Allergie einzuordnen sind.

Bereits bei der Besprechung der Wege der Allergisierung beim Meerschweinchen haben wir darauf hingewiesen und Literaturangaben angeführt, daß der Injektionsweg nicht der einzige ist, auf welchem ein Antigen Anaphylaxie erzeugen kann. Vielmehr besteht die Möglichkeit eine Anaphylaxie durch Inhalation, enterale Resorption sowie Resorption durch die Haut oder Schleimhäute zu erwerben. Selbstverständlich wird es bei einem Idiosynkrasiker nie möglich sein, anamnestisch sicherzustellen, daß kein Kontakt mit dem Idiosynkrasiogen in einem früheren Zeitpunkt auf einem der genannten Wege erfolgt ist. Wir wollen einige Beispiele dafür nennen, wie schwierig das Verneinen einer solchen Möglichkeit ist. Wenn es sich z. B. um Fälle handelt, die auf eine unzweifelhafte Erstinjektion von Pferdeserum mit sofortigen heftigen Krankheitserscheinungen reagieren, so scheint es, daß dabei, da ein Kontakt mit Pferdeserum nachweislich früher nicht erfolgte, die Atopie von Coca vorliegen muß. Nun sprechen eine Selbstbeobachtung von de Besche (1), ferner einige Krankengeschichten und Experimente von Ratner (1) sowie von Sumner dafür, daß solche Reaktionen auf einem früheren Kontakt mit Pferdeepidermisprodukten (Pferdeschuppen) auf dem Inhalationsweg oder Pferdefleischgenuß beruhen können. Nach neueren Untersuchungen in Deutschland (Hansen und Nachmann) und in Amerika (Rackemann und Simon sowie Grow und

HERMAN) ist die symptomlose („latente") Pferdeschuppenallergie außerordentlich häufig, nach GROW und HERMAN dürfte sie bei etwa 30—40% der Durchschnittsbevölkerung vorkommen. Bei Personen, die beruflich mit Pferden umgehen, ermittelten SALÉN und JUHLIN-DANNFELT einen ähnlich hohen Prozentsatz. In einem Falle von RATNER und GREENBURGH (2) konnte aufgezeigt werden, daß bei einem Säugling eine Kalbfleischidiosynkrasie dadurch zustande gekommen ist, daß die Mutter während ihrer Schwangerschaft größere Mengen von Kalbfleisch genossen hat. Es handelte sich also in diesem Fall um eine intrauterine Allergisierung, die dann als „Idiosynkrasie gegen Kalbfleisch" in Erscheinung trat.

Hier sei eine experimentelle Beobachtung von BENJAMINS angeführt. Er prüfte Meerschweinchenuteri im SCHULTZ-DALE-Versuch und konnte beim Zusatz von Lolium perenne-Extrakt oft bei Uruspräparaten von unvorbehandelten Tieren eine Kontraktion beobachten. Nach längerem Kontakt mit dem Extrakt wurden die Uteri desensibilisiert, so daß es wahrscheinlich war, daß es sich um eine spezifische Reizkontraktion handelte. Genaue Nachforschungen ergaben, daß die Tiere in ihren Käfigen Heu, und zwar vornehmlich Lolium, hatten. Uteri von Meerschweinchen, die nur Torf in ihren Käfigen hatten, reagierten nie auf Loliumextrakt. Wurden dann solche Tiere mit Lolium gefüttert, so erwarben 6 von 20 eine Anaphylaxie gegen Lolium. STORM VAN LEEUWEN, BIEN und VAREKAMP beobachteten die Entwicklung von Anaphylaxie bei Meerschweinchen gegen Heuprodukte auf dem Inhalationsweg.

Scheinbar rein atopische Reaktionen konnten MORO, ferner MORO und GYÖRGY, sowie GYÖRGY bei Ekzemsäuglingen beobachten, was von W. JADASSOHN und SCHAAF (5), SALLENBACH, WORINGER (1—4), ferner ZITZKE sowie ADELSBERGER, BIBERSTEIN, KERL, MORO, ROSENBAUM, STROBL, WASITZKY und TACHAU (5) bestätigt wird. Solche Ekzemsäuglinge, die keine andere Nahrung als Brustmilch erhalten hatten, wiesen nämlich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle urtikarielle Hautreaktionen auf Eiklar und (weniger häufig) auf Kuhmilch auf. Bei nichtekzematösen Säuglingen konnten solche Reaktionen nur äußerst selten festgestellt werden. Hier schien es, daß zwei idiosynkrasische Merkmale zusammentreffen, und zwar das Ekzem und die primäre, atopische Reaktionsfähigkeit gegen bestimmte Eiweißkörper. Eine solche „atopische" Reaktionsfähigkeit mußte angenommen werden, da die betreffenden Säuglinge, wie erwähnt, nur Brustmilch als Nahrung erhalten hatten und es auch festgestellt werden konnte, daß bei der Mutter bzw. Amme keine Eiklar- oder Kuhmilchidiosynkrasie bestand. Bald konnte dann GYÖRGY (1, 2) zeigen, daß eiklar- bzw. kuhmilchpositive Säuglinge auch auf die Milch der Mutter bzw. Amme häufig eine urtikarielle Hautreaktion ergeben, die darauf zurückzuführen ist, daß die Milch dieser Personen Eiklar bzw. Kuhmilch in Spuren enthält. Wurde Eiklar bzw. Kuhmilch aus der Diät der Amme sorgfältig und in jeder Form (HANSEN weist z. B. darauf hin, daß Margarine immer Milcheiweiß enthält, was wenig bekannt sein dürfte usw.) ausgeschaltet, so erlosch die reaktionsauslösende Fähigkeit der Brustmilch und die Ekzemsymptome besserten sich zusehends. Mit dem Nachweis von Eiklar und Kuhmilch in der Ammenmilch ist die Annahme, daß bei den scheinbar „idiosynkrasischen" Säuglingen eine Allergisierung auf enteralem Wege vor sich gegangen ist, außerordentlich wahrscheinlich gemacht. GYÖRGY, WITEBSKY und MORO (3, 4) ist es in der Folgezeit gelungen, im Serum eiklarpositiver Säuglinge Eiklarantikörper in vitro mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion nachzuweisen, womit die allergische Natur der in Frage kommenden Phänomene weiter bekräftigt wurde.

Der Nachweis der Eiklarantikörper in vitro fordert eine besondere Methodik, die bei GYÖRGY (2), GYÖRGY, MORO und WITEBSKY (3, 4), ferner MORO beschrieben ist. Man muß, um eine positive Reaktion zu erhalten, das Antigen in sehr starker Verdünnung (1 : 30000 bis 300000) anwenden. GYÖRGY und seine Mitarbeiter, ferner WORINGER (1—5), sowie SHARMA wiesen darauf hin, daß Eiklarantisera von durch Injektion allergisierten Säuglingen oder Kaninchen auch mit konzentrierteren Eiklarlösungen eine Komplementbindung ergeben. Wir möchten darauf hinweisen, daß diese Tatsache nicht gegen die Identität der Antikörper bei Ekzemsäuglingen und künstlich durch Injektion allergisch gemachten Säuglingen zu verwerten ist, da unter verschiedenen Allergisierungsbedingungen die Menge und die kolloidale Beschaffenheit des Antikörperglobulins, wie weiter oben ausführlich besprochen wurde (vgl. H. SCHMIDT usw.), gewissen Variationen unterworfen ist, die solche Unterschiede bedingen können. Es kann sich also in beiden Fällen um denselben spezifischen Antikörper handeln, und die Verschiedenheit der Reaktionen nur auf physikalischen Begleitumständen, wie z. B. dem Hydratationsgrad des Antikörperglobulins, beruhen. Die Antikörperspezifizität ist eine chemische Eigenschaft des Antikörpers, während die verschiedenen Manifestationen der Antigen-Antikörperreaktion von physikalischen Bedingungen abhängig sind. Es ist also unbedingt irrtümlich aus Unterschieden in der Manifestation der Reaktion eine prinzipielle Verschiedenheit der Antikörper ableiten zu wollen, was besonders auch COCA gegenüber betont sei.

Aus den vorgebrachten Beispielen ist ohne weiteres zu ersehen, daß bei Idiosynkrasikern bei sorgfältiger Untersuchung ein erster Kontakt mit dem Idiosynkrasiogen und damit die Möglichkeit einer Allergisierung oft aufgezeigt werden kann. Es steht nichts im Wege, diesen Mechanismus auch für die Erklärung derjenigen Fälle heranzuziehen, bei denen solche Untersuchungen nicht durchgeführt wurden oder aus technischen Unzulänglichkeiten erfolglos geblieben sind.

Die zweite Forderung von COCA, daß für die Identifizierung der Idiosynkrasien als Allergien der Nachweis eines „anaphylaktischen" Antikörpers im Idiosynkrasikerserum mit passivem Präparierungsvermögen für Meerschweinchen erbracht werden müßte, kann ohne weiteres abgelehnt werden, da, wie wir das gezeigt haben, die Anwesenheit humoraler Antikörper kein notwendiges Kriterium der Allergie (Anaphylaxie) darstellt und darüber hinaus bekannt ist, daß humorale Antikörper, die durch willkürliche Allergisierung von Pferden, Hühnern oder Ratten mit Eiweißantigenen zustande gekommen sind, Meerschweinchen nicht passiv anaphylaktisch machen können. Bei den Idiosynkrasien bestehen also zwei Möglichkeiten: Entweder fehlen humorale Antikörper oder sie sind vorhanden, aber nicht geeignet, Meerschweinchen passiv anaphylaktisch zu machen. Keine dieser beiden Möglichkeiten kann gegen die allergische und für die atopische Natur der Idiosynkrasien verwertet werden.

Es sind eine Anzahl Arbeiten vorhanden, die dafür sprechen, daß Idiosynkrasikersera Meerschweinchen passiv anaphylaktisch machen können. Bei der kritischen Durchsicht der Angaben bleiben als gesicherte Fälle die von BRUCK, MANOILOFF, DE BESCHE (1, 2), BIBERSTEIN (1), ADELSBERGER (1), RATNER und GREENBURGH (2), RATNER und GRUEHL (5), RAMSDELL, TUFT und RAMSDELL (vgl. hierzu auch PILCHER II und LEWIS) und LEHMANN. Negative Resultate haben insbesondere COCA, GROVE, COOKE und SPAIN, CLARKE und GALLAGHER bei Übertragungsversuchen auf Meerschweinchen, ferner PASTEUR VALLERY-RADOT und seine Mitarbeiter bei mannigfach variierten Übertragungsversuchen auf Kaninchen veröffentlicht [vgl. hierzu auch J. FREUND (1)]. Aus den oben genannten Gründen erscheint uns die Möglichkeit oder Unmöglichkeit der passiven Übertragung der Idiosynkrasie auf Tiere nicht prinzipiell wichtig zu sein, so daß wir uns mit der Feststellung begnügen, daß im Gegensatz zur Behauptung von COCA in einer Anzahl von Fällen eine passive Übertragung möglich gewesen ist, wobei bei den passiv präparierten Meerschweinchen die intravenöse Einverleibung des in Frage kommenden Idiosynkrasiogens einen typischen anaphylaktischen Shock ausgelöst hat.

In der Frage der passiven Übertragung der Idiosynkrasien haben dann die Versuche von PRAUSNITZ und KÜSTNER eine Wendung gebracht. PRAUSNITZ und KÜSTNER konnten feststellen, daß bei Einspritzung von Idiosynkrasikerserum in die Haut einer nichtidiosynkrasischen Versuchsperson die so vorbehandelte Hautstelle nach Verlauf einer etwa 24stündigen Inkubationszeit auf die intracutane Einverleibung des homologen Idiosynkrasiogens mit einer urtikariellen Sofortreaktion antwortet, während die übrige Hautdecke der Versuchsperson auf dieselbe Substanz keinerlei entzündliche Reaktion aufweist. Die Entdeckung von PRAUSNITZ und KÜSTNER wurde bald durch die Untersuchungen zahlreicher Forscher [W. JADASSOHN, BIBERSTEIN, PASTEUR VALLERY-RADOT, WORINGER, HIRSZFELD (3), FUHS, URBACH, NATHAN und Mitarbeiter u. a.] und bei den verschiedensten Formen der Idiosynkrasie bestätigt und somit konnte man an der Möglichkeit ihrer homologen passiven Übertragung nicht mehr zweifeln. So verschob sich die Diskussion allmählich in die Richtung, daß beim PRAUSNITZ-KÜSTNERschen Versuch nicht Antikörper von der Art des anaphylaktischen Antikörpers übertragen werden, sondern „atopische Reagine". Dafür sprach, daß diese Reagine in der Regel Meerschweinchen nicht passiv präparierten, ferner daß sie nach OTTO und ADELSBERGER (6), COCA und GROVE, MARKIN, SHERRER u. a., andere physiko-chemische Eigenschaften (Thermolabilität, elektrische Wanderung usw.) aufwiesen als anaphylaktische Antikörper. Wir konnten aber diese Argumente bereits weiter oben widerlegen und zeigen, daß das Präparierungsvermögen für Meerschweinchen keine zulässige Forderung ist und ihr Fehlen vielleicht gerade durch physikalische Unterschiede bedingt ist. Physikalische Unterschiede erheblicher Art bestehen aber auch zwischen sicher „anaphylaktischen Antikörpern", z. B. vom Pferd und Kaninchen (HEIDELBERGER, PEDERSEN und TISELIUS; HEIDELBERGER und PEDERSEN). Ferner wurde entgegengehalten, daß die Reaktion, die nach Einverleibung des Idiosynkrasiogens an der vorbehandelten Hautstelle entsteht immer eine urtikarielle Sofortreaktion ist, auch dann, wenn der Serumspender z. B. Ekzem hat und selbst auf das Idiosynkrasiogen nicht urtikariell, sondern nur ekzematoid (epithelial) reagieren kann. Hierbei besteht aber ein Denkfehler: Es wird nicht „die Idiosynkrasie" passiv übertragen, wie auch nicht die „Anaphylaxie", sondern Antikörper, die nach Verlauf einer gewissen Zeit an die Zellen des Einverleibungsortes fixiert werden und dann mit dem homologen Antigen reagieren. Dabei wird die Art der Erscheinungen nicht durch die „Art" der Antikörper, sondern durch die Art der auf die Antigen-Antikörperreaktion reagierenden Gewebszellen bestimmt. Wichtiger erscheint uns festzustellen, daß die Antikörpernatur des bei dem PRAUSNITZ-KÜSTNER-Versuch übertragenen Stoffes außer Zweifel steht. Dies beweisen vor allem zwei Tatsachen: Erstens kann man Sera, die den Übertragungsstoff enthalten, mit dem homologen Idiosynkrasiogen absättigen und dadurch ihr Übertragungsvermögen aufheben. Bei richtiger quantitativer Abstufung wird dabei auch die auslösende Eigenschaft des Idiosynkrasiogens aufgehoben [W. JADASSOHN (1) u. a.]. Dieses Verhalten entspricht ganz und gar dem des „anaphylaktischen Antikörpers". Hinzu kommt noch, daß vorbehandelte Hautstellen durch Zuführung des homologen Idiosynkrasiogens „desensibilisiert" werden können, was auch an die Verhältnisse bei der Anaphylaxie erinnert. Diese Desensibilisierung der vorbehandelten Hautstelle ist ein spezifischer Vorgang, da sie nur durch die Zuführung des homologen

Idiosynkrasiogens bewirkt werden kann. Im Lichte dieser Tatsachen erscheint die Annahme von COCA, daß die Sera von Idiosynkrasikern ein spezielles „atopisches Reagin" enthalten als nicht begründet, vielmehr muß man annehmen, daß es sich hierbei um Antikörper handelt, die denen bei der tierexperimentellen Anaphylaxie analog sind. Die idiosynkrasische Reaktion ist eine der anaphylaktischen Reaktion gleichzusetzende zellständige Reaktion zwischen Antikörper und Idiosynkrasiogen (Antigen). Dafür sprechen auch die wichtigen Tatsachen, die FREEMAN, WALZER (1, 2), WALZER und KRAMER (4), ferner W. JADASSOHN (2) ermitteln konnten. Die genannten Autoren konnten nämlich aufzeigen, daß die urtikarielle Reaktion an einer mit Idiosynkrasikerserum vorbehandelten Hautstelle auch dann zustande kommt, wenn man das homologe Idiosynkrasiogen nicht nach PRAUSNITZ-KÜSTNER lokal, direkt in die vorbehandelte Hautstelle einspritzt, sondern entweder verfüttert oder an entfernter Stelle sub- oder intracutan einspritzt. Diese „Fernauslösung" bei der PRAUSNITZ-KÜSTNERschen Übertragung zeugt für die große chemische Affinität zwischen Übertragungsstoff und Idiosynkrasiogen, eine Affinität, der wir in der gleichen Form bei den von uns ausführlich besprochenen Antigen-Antikörperreaktionen begegnet sind.

FREEMAN, WALZER und W. JADASSOHN haben die Fernauslösung fast gleichzeitig und unabhängig voneinander entdeckt [vgl. die richtige Darstellung dieser Entdeckung bei W. JADASSOHN (1)]. Jeder andere Prioritätsanspruch erscheint uns vollkommen unberechtigt, was besonders betont werden muß.

Für die Annahme einer zellständigen Antigen-Antikörperreaktion bei der Idiosynkrasie können noch die wichtigen Untersuchungen von NÄGELI (1, 2), NÄGELI, DE QUERVAIN und STALDER, ferner FELLNER (1, 2) verwertet werden. Diese Untersuchungen haben gezeigt, daß Hautstellen, die bei den sog. fixen Arzneiexanthemen bei Einnahme des auslösenden Arzneimittels mit entzündlichen Erscheinungen zu reagieren pflegen, ihre Reaktionsbereitschaft auch dann beibehalten, wenn sie nach THIERSCH in ein anderes Hautgebiet verpflanzt werden. Ferner konnten NÄGELI und FELLNER den Nachweis erbringen, daß solche Hautstücke, und unveränderte Hautstücke von Patienten mit idiosynkrasischen Arzneiexanthemen, in vitro mit einer Lösung des Idiosynkrasiogens zusammengebracht Veränderungen im Sinne eines Ekzems erleiden. Der Reaktionsort scheint vornehmlich das Rete Malpighii zu sein, so daß NÄGELI annimmt, daß die entzündlichen Erscheinungen, die bei solchen Reaktionen in vivo auftreten durch Abbauprodukte des gereizten epithelialen Gewebes hervorgerufen werden und somit nur sekundärer Natur sind.

Hier sei die Bemerkung eingeschaltet, daß durch die genannten Untersuchungen von NÄGELI sowie FELLNER die selbständige, vom Gefäßapparat unabhängige Reaktionsfähigkeit des Epithels der Haut einwandfrei nachgewiesen ist. In vitro erscheint als gewebliches Hauptcharakteristikum der epithelialen Reaktion die starke Spongiose, wie wir sie bei der epithelialen Tuberkulinreaktion auch in vivo beobachtet und abgebildet haben [KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (2)]. Für eine solche selbständige epitheliale Reaktion sprechen auch die interessanten experimentellen Befunde von TEZNER (3), dem es gelungen ist mittels epicutaner Arnicatinktur-Applikation eine epitheliale Allergie gegen Arnica zu erzeugen. Von vielen Autoren wird indessen die Möglichkeit einer selbständigen allergischen Reaktion des Epithels in Abrede gestellt, hauptsächlich deswegen, weil sie eine solche von der gleichzeitigen ebenfalls allergischen oder sekundären Reaktion des Gefäßapparates nicht zu trennen wissen. Als krassestes Beispiel möchten wir auf eine Arbeit von HRUSZEK hinweisen, der mit Tuberkulin „positive" epitheliale Reaktionen bei gleichzeitiger Anwendung von Histamin produzierte! Ebenso gelang es ihm auch durch Änderung der Wasserstoff-

ionenkonzentration die epitheliale Reaktion zu beeinflussen, wobei er die Rolle der entzündlichen Reaktion wieder außer acht gelassen hat und der Meinung Ausdruck gibt, daß der „p_H-Zustand" des Gewebes für den Ausfall solcher Reaktionen von Wichtigkeit sein könnte. In der Arbeit ist jedoch keine Definition für den neuen Begriff „p_H-Zustand des Gewebes" gegeben. Uns erscheint es festzustehen, daß das Epithel der Haut zu selbständigen allergischen Reaktionen befähigt ist.

Hier möchten wir noch einige Daten über die diagnostisch so wichtig gewordene PRAUSNITZ-KÜSTNERsche Übertragungsreaktion anführen. Die Idiosynkrasikersera behalten ihre Fähigkeit zu übertragen auch bei monatelanger Aufbewahrung bei niedriger Temperatur. Erhitzung des Serums auf über 60° oder längere Erhitzung auf 60° heben das Übertragungsvermögen auf. Nach der Einspritzung von 0,1 ccm Idiosynkrasikerserum intracutan reagiert die betreffende Hautstelle auf Applikation des homologen Idiosynkrasiogens innerhalb von etwa 60 Tagen [MARKIN, HARLEY (2), OTTO und ADELSBERGER (6)]. Kehrt man die Reihenfolge um und deponiert das Idiosynkrasiogen intracutan und spritzt das übertragende Antiserum nach, so kann man feststellen, daß das Idiosynkrasiogen nur einige Stunden lang an der Injektionsstelle verbleibt [TUFT (1), W. JADASSOHN (1) u. a.]. Im Blut sind injizierte Idiosynkrasiogene oder Antigene sehr lang nachzuweisen [MACKENZIE und LEAKE, TUFT (1)], falls bei der Versuchsperson keine homologe Allergie besteht. Injizierte Antikörper verschwinden relativ schnell aus der Blutbahn. SHERRER hat nachweisen können, daß die PRAUSNITZ-KÜSTNERsche Übertragung hauptsächlich durch die Pseudoglobulin I-Fraktion des Serums bewirkt wird. Diese Tatsache spricht ebenfalls für die Antikörpernatur des übertragenden Stoffes. Nach übereinstimmenden Angaben von vielen Autoren und auch nach unserer Erfahrung gibt es eine Anzahl von Menschen, die als Empfänger für die Übertragung nach PRAUSNITZ-KÜSTNER aus unbekannten Gründen ungeeignet sind. Manchmal gelingt bei solchen Menschen die Übertragung mit einigen Seren, aber nicht mit anderen. STORM VAN LEEUWEN nahm an, daß zur Komplettierung des übertragenden Serums der Empfänger eine „Zwischensubstanz" liefern muß, die wohl bei der genannten Gruppe von Menschen fehlt. Er nahm auch an, daß bei allen Menschen der Vorrat an dieser Zwischensubstanz durch häufige Ausführung des PRAUSNITZ-KÜSTNERschen Versuches erschöpft werden kann. Diese Annahmen wurden von ihm jedoch nicht genügend beweiskräftig experimentell gestützt. Die oft diskutierte Tatsache, daß der PRAUSNITZ-KÜSTNER-Versuch nicht mit dem Serum eines jeden Idiosynkrasikers gelingt, erscheint im Lichte der Erfahrungen bei der passiven Übertragung der Anaphylaxie als eine Selbstverständlichkeit. Die Anzahl der Idiosynkrasiker, deren Serum Übertragungsvermögen besitzt, wird nach verschiedenen Autoren [COCA, W. JADASSOHN (1), URBACH (2), MARKIN, SMYTH und BAIN (1) u. a.] auf 65—85% geschätzt. Das Übertragungsvermögen des Serums ist von der Stärke der Hautreaktion bei dem Serumspender selbst unabhängig (die eben erwähnten Autoren, ferner BECKER und BLACK), eine ebenfalls viel besprochene Tatsache, die selbstverständlich erscheint, wenn man bedenkt, daß die Hautreaktion durch zellständige, die Übertragung durch humorale Antikörper bewirkt wird, die in ihrer Menge voneinander unabhängig sind und auch unabhängig voneinander schwanken können. Die Auslösung der Reaktion gelingt nach intracutaner Serumvorbehandlung außer durch Injektion oder Verfütterung auch durch rectale Zuführung des Idiosynkrasiogens [SMYTH und STALLING (2)]. Bei enteraler und rectaler Applikation muß die Menge des Idiosynkrasiogens entsprechend erhöht werden. URBACH (2) legt großen Wert auf eine von ihm und KÖNIGSTEIN ausgearbeitete Modifikation des Übertragungsversuches, bei der an Stelle von Serum der Inhalt einer Reizblase (Cantharidenblase) übertragen wird. BERNSTEIN, ferner BERNSTEIN und VOGT übertragen den abgeschabten Grund einer solchen Cantharidenblase [vgl. hierzu URBACH (1)]. Wir konnten uns von den Vorteilen dieser Methoden nicht überzeugen. Nach OKAZAKI ist der Antikörpergehalt im Inhalt von Cantharidenblasen nur etwa ein Drittel bis Achtel des Antikörpergehaltes in der entsprechenden Serummenge, was gegen die Verwendung der Blasenmethode spricht. Daß bei der Blasenmethode zellständige Antikörper miterfaßt werden könnten, erscheint uns zweifelhaft, da diese perfusionsfest sein dürften.

Überblicken wir die Erfahrungen bei der PRAUSNITZ-KÜSTNERschen Reaktion, so ergibt sich, daß die Idiosynkrasie ebenso wie die Anaphylaxie von Individuum zu Individuum mit Hilfe von antikörperhaltigem Serum zu übertragen ist, ferner, daß die Reaktionen zwischen Idiosynkrasiogen und dem homologen

Antikörper zellständige Reaktionen sind, die den Gesetzen der Antigen-Antikörperreaktionen bei der Anaphylaxie folgen. Es liegt kein Anlaß vor, Idiosynkrasie und Anaphylaxie auf Grund dieser Erfahrungen zu trennen, vielmehr sind sie als identisch zu betrachten.

Daß die Idiosynkrasiogene für Meerschweinchen nicht Antigene sind, ist experimentell durch WALZER und GROVE (3), ADELSBERGER (3), FREI, REICHEL, MANTEUFEL und WICHELHAUSEN und viele andere Autoren einwandfrei widerlegt.

Gegen die COCAsche Argumentation sprechen auch diejenigen Fälle, wo bei Menschen scheinbar idiosynkrasische Krankheiten aufgetreten sind, die dann bei eingehender Untersuchung auf eine vorausgehende Allergisierung zurückzuführen waren. Solche Fälle haben unter anderen CURSCHMANN (Ursol), BERING und ZITZKE (Mehl usw.), BAAGØE (Mehl), RACKEMANN (Reispuder), BLACK (Veilchenwurzel, Roggen- und Gerstenmehl usw.), RATNER (Ricinusstaub), TOWEY, SWEANY und HURON (Pilzsporen, die in Holzstaub enthalten waren), NATHAN (Salvarsan), NATHAN (Resorcin), SCHREINER (Salvarsan), ENSBRUNER (Salvarsan), BLUMENTHAL und JAFFÉ (Quecksilber u. a.), SCHITTENHELM (Nickel), STORM VAN LEEUWEN (Hausstaub, „Klimaallergene" u. a.), ANCONA (Getreidemilben [Pediculoides ventricosus]), W. JADASSOHN und Mitarbeiter (Ascaris- und Helminthen-Substanzen), KOENIGSFELD (Melubrin), HARKAVY (1—4), ferner SULZBERGER (1—2) (Tabak) beschrieben. Besonders aus den Arbeiten von SCHITTENHELM, W. JADASSOHN, ANCONA, BAAGØE und RATNER geht es klar hervor, daß es Idiosynkrasiogene (Nickel, Mehl, Milben, Helminthensubstanzen u. a.) gibt, die bei allen Menschen nach einer gewissen Zeit unter natürlichen Bedingungen (Kontakt, Inhalation) eine idiosynkrasische Krankheit hervorrufen. Diese Beobachtungen sind vollkommen mit den Ergebnissen der experimentellen Allergisierung durch Injektion (BESSAU und DETERING, NATHAN und Mitarbeiter u. a.) übereinstimmend. Sie schließen aus, daß zur Entstehung der Idiosynkrasie eine erbliche Disposition irgendeiner Art eine notwendige Voraussetzung bildet [die Kritik dieser Beobachtungen, besonders der von ANCONA durch die Mitarbeiterin von COCA, E. GROVE (1), ist keineswegs stichhaltig, was bereits DOERR (5) festgestellt hat]. Andererseits scheint es so, daß „schwächere" Antigene unter Umgehung des Injektionsweges vorzugsweise bestimmte Personen allergisch machen können. Hierbei kann eine erbliche Disposition zur Erwerbung von Allergien eine gewisse, nicht leicht abzuschätzende Rolle spielen. Alle erbbiologischen Untersuchungen (HANHART, HAAG, SCHMIDT-KEHL, BUCHER und KEELER, BILLQUIST, BLUHM, KENNEDY) sprechen dafür, daß höchstens eine solche Disposition zur Erwerbung einer allergischen Krankheit vererbt wird, und zwar als dominantes Merkmal. Das Material ist noch nicht so umfangreich, daß näheres über den Erbgang ausgesagt werden könnte. Jedenfalls kommt auch HANHART, der über das größte diesbezügliche Material verfügt, zum Ergebnis, daß *die Allergie an sich nicht vererbt wird.* Die Manifestationen bei der Nachkommenschaft sind in der überwiegenden Mehrzahl anderer Art wie die der Vorfahren. Ebenso ist auch die Art des Allergens keineswegs übereinstimmend. So sei z. B. eine Beobachtung angeführt: Vater Hausstaubasthma, Mutter Primelekzem; I. Kind gesund, II. Kind Erdbeerurticaria, III. Kind Heuschnupfen (nicht primel-allergisch), IV. Kind und ein Enkelkind gesund. Solche Beispiele ließen sich aus den angeführten Arbeiten und aus

unserem eigenen Material zahlreich nennen, während übereinstimmende Manifestationen oder sogar Übereinstimmung des Allergens in verschiedenen Generationen zu den Seltenheiten gehören und als zufällig zu betrachten sind. Für eine Vererbung im Sinne der Atopielehre von COCA ließ sich also kein Beweis erbringen.

Somit können *die Idiosynkrasien als erworbene Allergien* betrachtet werden, und zwar geht die Allergisierung entweder noch intrauterin (aktiv oder passiv) oder im extrauterinen Leben vor sich. Vererbt in wahrem Sinne wird dabei höchstens eine „Disposition" zur Erwerbung und Manifestation einer Allergie, über die aber noch nichts Näheres ausgesagt werden kann.

Für die Annahme einer solchen Disposition scheint auch die Tatsache zu sprechen, daß Personen, die mit allergischen Krankheiten (Idiosynkrasien) behaftet sind, unter natürlichen Bedingungen leichter neue Allergien erwerben. Ebenso häufig wie der Übergang von der monovalenten zur polyvalenten Allergie dürfte auch der Übergang von einer zur anderen Manifestationsform sein. Eine Beobachtung sei auch hier als Beispiel angeführt. Zu Beginn monovalente Pollenallergie gegen Akazienpollen. Nach 2 Jahren Entwicklung einer polyvalenten Pollenallergie. Während der Pollenzeit nur Rhinitis und Conjunctivitis, außerhalb der Pollenzeit beschwerdefrei. Im 3. Jahr erfolgreiche Behandlung der Pollenallergie, Beschwerdefreiheit. Ebenso im 4. Jahr. Im 4. Jahr plötzlich auftretender Asthmaanfall im Anschluß an eine subcutane Pollenextraktinjektion. Bereits zu dieser Zeit besteht „Morgenschnupfen" und Conjunctivitis ferner Pruritus. Bald gesellen sich allmorgendliche Asthmaanfälle hinzu. Hautreaktion mit Hausstaubextrakt und Expositionsprobe stark positiv. Erfolgreiche Behandlung mit Hausstaubextrakt. In der Literatur wird über sehr zahlreiche einschlägige Beobachtungen berichtet (vgl. die Monographien von BRAY, KÄMMERER, URBACH u. a.). Als Grundlage der Disposition werden verschiedene konstitutionelle, nervöse und endokrine Merkmale angeführt, deren Bedeutung jedoch noch stark umstritten ist (vgl. die Diskussion bei KÄMMERER).

COCA führt an, daß nach Überstehen von „atopischen Anfällen" wie Asthma oder Urticaria die Anfallsbereitschaft nicht vermindert wird, ein der Antianaphylaxie gleichzusetzender Zustand fehlt also. Er geht sogar so weit zu behaupten, daß eine „spezifische Desensibilisierung" bei „atopischen" Individuen überhaupt nicht möglich ist. DOERR (5) hebt hervor, daß zwischen zwei idiosynkrasischen Anfällen sehr häufig ein solches Zeitintervall liegt, daß man sehr wohl annehmen könnte, daß eine Antianaphylaxie, die ja auch quantitativ zu verstehen ist, doch zustande kommt. Unbeschadet dessen können wir aber sagen, daß eine so brüske Auslösung allgemeiner Antigen-Antikörperreaktionen, d. h. allergischer Anfälle, wie sie die intravenöse Einführung des Allergens im Tierversuch darstellt, in der menschlichen Pathologie nur selten zur Beobachtung kommen können. So weit man beurteilen kann (Erfahrungen bei Neosalvarsan-Shock in der Klinik von NATHAN) resultiert in solchen Fällen eine Antianaphylaxie. Für die Beurteilung der übrigen Fälle müßten Tierversuche herangezogen werden, in denen allergische Anfälle unter natürlicheren, d. h. den Auslösungsbedingungen beim Menschen ähnlicheren Umständen, z. B. auf dem Inhalationsweg, hervorgerufen wurden. Solche Versuche bei Meerschweinchen haben GERDON, STORM VAN LEEUWEN, BIEN und VAREKAMP (6), BUSSON und OGATA (1, 2), RATNER, JACKSON und GRUEHL, SILBERSCHMIDT (1—4), UNDRITZ, MELLI, MANTEUFEL und PREUNER, ferner insbesondere ALEXANDER, BECKE und HOLMES angestellt. Doch begnügten sich diese Autoren mit der Feststellung, daß die Inhalation des homologen Antigens bei allergischen Meerschweinchen shockauslösend wirkt und haben die näheren immunbiologischen und pathologischen Einzelheiten unberücksichtigt gelassen. Dabei fiel die Ähnlichkeit

solcher Anfälle mit dem menschlichen Asthma ALEXANDER, STORM VAN LEEUWEN, BUSSON und MANTEUFEL besonders auf. KALLÓS und PAGEL (6) haben seit 1933 solche Versuche in großem Maßstab unternommen und in klinischer, immunbiologischer, pathologischer und pharmakologischer Hinsicht besonders ausgewertet. Über die Ergebnisse dieser Versuche, die den Einwand von COCA, daß Atopie und Anaphylaxie sich dadurch unterscheiden, daß bei der Atopie die Anfälle nicht von einer Phase der Unempfindlichkeit gefolgt werden, endgültig widerlegen und darüber hinaus aufzeigen, daß der durch Inhalation beim Meerschweinchen hervorgerufene allergische Anfall dem menschlichen Asthmaanfall klinisch, pharmakologisch, pathologisch-anatomisch und histologisch vollkommen gleicht, werden wir im nächsten Kapitel berichten.

Dem weiteren Einwand, daß bei der Idiosynkrasie eine spezifische Desensibilisierung überhaupt unmöglich sei, wollen wir hier noch kurz begegnen, um auf diese Frage bei der Abhandlung der Therapie ausführlicher zurückzukommen. Seit Einführung der „Desensibilisierung" durch kleine, wiederholt verabreichte Dosen des homologen Antigens bei anaphylaktischen Tieren durch BESREDKA und seit der Adaptation dieser Methode für die menschliche Therapie durch WIDAL und seine Mitarbeiter (PASTEUR VALLERY-RADOT u. a.), ferner FREEMAN, ist diese Therapieform Allgemeingut geworden und ihr Erfolg steht über jedem Zweifel [BERGER und HANSEN (3, 5, 6), HANSEN (1), KÄMMERER, BRAY u. a.]. Selbstverständlich darf der Unterschied der tierexperimentellen Anaphylaxie und der menschlichen allergischen Krankheit auch hierbei nicht außer acht gelassen werden. Man hat anaphylaktische Tiere, die niemals einen Anfall durchgemacht haben, „desensibilisiert" und die Erfolge mit therapeutischen Erfolgen bei Menschen, die jahrelang manifest krank waren, verglichen. Es erübrigt sich näher auszuführen, daß in diesen beiden Fällen von vorneherein ganz andere Voraussetzungen bestehen, so daß ein direkter Vergleich unmöglich ist. Ferner wurden immunbiologisch falsche Voraussetzungen mit solchen therapeutischen Eingriffen verknüpft. Der therapeutische Erfolg äußert sich als Anfallsfreiheit. Diese kann auf zwei Wegen immunbiologisch zustande gekommen sein: Erstens dadurch, daß die Antikörper zum Verschwinden gebracht worden sind, was durch brüske Dosen im Tierversuch vorübergehend möglich sein kann, bei der klinischen Therapie aber nur sehr selten vorkommen dürfte. Zweitens dadurch, daß die Menge der humoralen Antikörper derart in die Höhe getrieben worden ist, daß bei mäßiger Antigenzufuhr die Antigen-Antikörperreaktion in den Körperflüssigkeiten und nicht an oder in den antikörperhaltigen Zellen vor sich geht (Immunität). Dieser zweite Weg muß der überwiegend häufigere sein und es ist gewiß unberechtigt von therapeutischen Mißerfolgen zu sprechen, wenn die Antikörper infolge der Therapie nicht aus dem Blute verschwunden sind. Wir haben sogar die Beobachtung gemacht, daß z. B. der PRAUSNITZ-KÜSTNER-Versuch oft erst im Verlaufe einer erfolgreichen Desensibilisierung positiv wird usw. [vgl. hierzu HANSEN, URBACH (2), KÄMMERER, ALBUS u. a.].

Zum Schluß sei noch einmal und endgültig festgestellt, daß die Idiosynkrasien als erworbene Allergien erkannt werden konnten. Die idiosynkrasischen Krankheitssymptome müssen als Folgen zellständiger Antigen-Antikörperreaktionen aufgefaßt werden, die mit der Anaphylaxie identisch sind. Es ist kein Grund vorhanden, die Idiosynkrasiogene von den Antigenen und das idiosynkrasische Reagin von

den Antikörpern zu trennen. Demnach besteht auch keine Notwendigkeit diese Bezeichnungen beizubehalten. Der Name „Idiosynkrasie" ist, wie wir das bereits eingangs erwähnt haben, nur noch aus historischen Gründen existenzberechtigt.

Bevor wir zur Besprechung der Versuche von KALLÓS und PAGEL (6) übergehen, müssen hier noch einige Beobachtungen und Deutungen besprochen werden, die mit dem oben Gesagten scheinbar in Widerspruch stehen. Vor allem haben wir hervorgehoben, daß alle allergischen Phänomene sich durch ihre Spezifizität auszeichnen. Nach den Beobachtungen von MORO und KELLER sollen aber, insbesondere im Zustand „ausgiebiger Allergieschwankungen" oder in der Entwicklungsphase der spezifischen Allergie Ausnahmen von der Spezifizitätsregel vorkommen, die hauptsächlich darin bestehen, daß nicht nur das homologe Allergen sondern auch andere Allergene allergische Reaktionen auslösen können. MORO und KELLER (2) sprechen hierbei von „Parallergie" und „parallergischen Reaktionen", eine Bezeichnung, die unter anderem auch von RÖSSLE (2), URBACH (2) und KÄMMERER akzeptiert wird. MORO und KELLER (2) stützten sich bei der Aufstellung des Parallergiebegriffes hauptsächlich auf Versuche mit Tuberkulin, Versuche, die von der Schule von BESSAU [FERNBACH (1)] scharfe Kritik und Ablehnung erfahren haben. FERNBACH (1) konnte auch auf eine Reihe experimenteller Irrtümer von MORO und KELLER auf Grund besonders sorgfältig und ingeniös angelegter eigener Versuche hinweisen und seiner Kritik eine durchaus stichhaltige Stütze verleihen. Außerdem wurde durch MORO und KELLER (2) die quantitative Seite des Problems nicht genügend beachtet (vgl. die Diskussion der Parallergie in unserer Darstellung über Tuberkuloseallergie). Ein Teil der parallergischen Phänomene dürfte schließlich auf der ebenfalls nicht genügend berücksichtigten Komplexität und Verwandtschaft der Antigene beruhen [vgl. hierzu DOERR (1—5), LANDSTEINER, HARLEY (1), FREI und GRÜNMANDEL, W. JADASSOHN u. a.]. Ein erheblicher Teil der Phänomene der „Parallergie" und der noch weiter gefaßten Gruppe der „unspezifischen Allergie" (A. MEYER) dürfte schließlich in der durch WEICHARDT aufgezeigten „unspezifischen Beeinflussung spezifischer Vorgänge" seine hinreichende Begründung finden. RÖSSLE (2) will alle Phänomene der Allergie, Parallergie und anderer Änderungen der individuellen Reaktionsfähigkeit unter dem Oberbegriff „Pathergie" zusammenfassen. URBACH (2) anerkennt die Pathergie ebenfalls als übergeordnete Einheit und möchte vor allem allergische und nicht allergische Pathergie, ferner Parallergie, Metallergie und außerdem in jeder Gruppe eine entsprechende Unter- und Überempfindlichkeitsgruppe unterscheiden. Dabei soll nur die „allergische Pathergie" auf Antigen-Antikörperreaktion beruhen. Wir wollen hier nur Vorgänge behandeln, die gerade auf Antigen-Antikörperreaktionen beruhen und zu ihrer Zusammenfassung erscheint uns der Oberbegriff „Allergie" ausreichend zu sein. Wir müssen es auch ablehnen, den Allergiebegriff für Vorgänge in Anspruch zu nehmen, die mit spezifischen Antigen-Antikörperreaktionen nachweislich nichts zu tun haben. So glauben wir darauf verzichten zu können, die einzelnen von URBACH aufgestellten Begriffe und ihre Begründung an dieser Stelle zu kritisieren und können uns damit begnügen, daß wir die Bezeichnung, die er für die hier behandelten Phänomene wählt, nämlich „allergische Pathergie" für überflüssig erklären. Außerdem glauben wir, daß die Bezeichnung „Pathergie" in diesem Zusammenhang überhaupt nicht ohne weiteres herangezogen werden kann, da es sich ja bei den allergischen Phänomenen nicht um pathologische Reaktionen der Zellen handelt, sondern um pathologische Auswirkungen der normalen Empfindlichkeit der Zelle für den Reiz der zellständigen Antigen-Antikörperreaktion. Aus diesem Grunde mußten wir ja auch mit DOERR die Bezeichnung „Überempfindlichkeit" ablehnen, die im System von URBACH ebenfalls eine große Rolle spielt.

RÖSSLE (2) bezeichnet auch das sog. SANARELLIsche und SHWARTZMANsche Phänomen als pathergische Vorgänge, die der Anaphylaxie nahestehen. SANARELLI hat die Beobachtung gemacht, daß nach intravenöser Einverleibung einer kleinen Dosis Choleravibrionen bei Kaninchen 24 Stunden später die Tiere durch kleine, an sich unschädliche Dosen von Proteus- oder Colibacillen getötet werden können, wobei in verschiedenen Organen schwere Hämorrhagien entstehen (Darm, Peritoneum usw.). SHWARTZMAN konnte in interessanten Untersuchungen zeigen, daß die Vorbehandlung der Kaninchenhaut mit Bakterienfiltraten [s. SHWARTZMAN (1—7)] dazu führt, daß die so behandelte Hautstelle auf eine 24 Stunden später erfolgende intravenöse Injektion desselben oder eines anderen Bakterienfiltrates mit

einer hämorrhagischen Nekrose reagiert. Diese Beobachtung von SHWARTZMAN (1—7) wurde von ihm selbst und außerdem von APPELMANS und VASSILIADES, BOCK, BURNET, FREUND (3), GROSS, KARSNER, HOWARD, ECKER und JANSON (1), PLAUT, MORITZ, ALAN-RICHARDS und MORLEY, MICHELAZZI (1—4) ferner durch GRATIA und LINZ (2—10) in zahlreichen Arbeiten bestätigt und in viel Hinsichten interessant und bedeutungsvoll erweitert. GRATIA und LINZ glauben enge Beziehungen zwischen dem SHWARTZMANschen und dem ARTHUSschen Phänomen gefunden zu haben. Hier interessiert nur so viel, daß nach den immunbiologischen Befunden von PLAUT, ferner nach den histologischen Untersuchungen von APITZ (2), KARSNER und MORITZ (2), ferner KIELANOWSKI und SELZER eine Analogie oder genetische Beziehung zwischen dem SHWARTZMAN-Phänomen und der Anaphylaxie ausgeschlossen ist, eine Anschauung, die übrigens SHWARTZMAN selbst bereits von Anfang an vertreten hat. Aus allen aufgezählten Beobachtungen können also keine Gründe für eine Erweiterung des Allergiebegriffes, für die Annahme einer Pathergie oder gegen die Spezifizität allergischer Vorgänge abgeleitet werden.

3. Das experimentelle Asthma bronchale.

KALLÓS und PAGEL (6) haben sich zur Aufgabe gemacht Untersuchungen darüber anzustellen, ob und inwieweit bei allergischen Meerschweinchen durch Inhalation des homologen Antigens pathologische Zustände ausgelöst werden können, und, wenn ja, in welchem Verhältnis diese Zustände zum anaphylaktischen Shock des Meerschweinchens einerseits und zum Asthmaanfall des Menschen andererseits stehen. Dazu bedienten sie sich klinischer, immunbiologischer und histologischer Untersuchungen. Ferner sollte die Frage untersucht werden, ob durch Histamin- bzw. Acetylcholininhalation pathologische Veränderungen auslösbar sind. Sollte sich ergeben, daß dies der Fall ist, so sollte die Natur der Veränderungen näher aufgeklärt, diese miteinander und mit den eventuell allergischen Veränderungen verglichen werden.

Aus den Versuchen von HEUBNER, ferner SILBERSCHMIDT sowie UNDRITZ u. a. leiteten KALLÓS und PAGEL die versuchstechnische Bedingung ab, daß man nur dann mit einem Erfolg derartiger Inhalationsversuche rechnen kann, wenn eine sehr feine Vernebelung der zu inhalierenden Flüssigkeiten gewährleistet ist. Und zwar sollte der durchschnittliche Tröpfchendurchmesser im Nebel 0,005 mm unbedingt unterschreiten, damit die Tröpfchen in die Alveolen der Lunge eindringen können. Bei der Vernebelung sollte außerdem, da auch eiweißhaltige Lösungen hierzu verwendet werden sollten, jede Erwärmung ausgeschaltet werden. Käufliche Sprayapparate, die KALLÓS und PAGEL in großer Zahl und in verschiedenen Modellen ausprobiert haben, entsprachen den Anforderungen nicht, so daß zu allen Versuchen Ganzglas-Sprayapparate benutzt wurden, die Herr Prof. Dr. C. DRUCKER (Uppsala) zu diesem Zweck konstruiert und zur Verfügung gestellt hat. Das Prinzip der Konstruktion ist, daß die zu vernebelnde Flüssigkeit, die in einem Glasbehälter untergebracht ist, durch eine sehr feine, dickwandige Capillare hochsteigen kann und die an der glatt geschliffenen Öffnung der Capillare erscheinenden Tröpfchen durch einen winkelrecht kommenden, starken Luftstrom auseinandergerissen und fortgeschleudert werden. Durch zweckmäßige Stellung der luft- bzw. flüssigkeitsführenden Röhrchen zueinander wird erreicht, daß gerade an der Öffnung der Flüssigkeitscapillare ein Wirbel entsteht, wodurch eine besonders effektive Zerreißung der Flüssigkeitströpfchen resultiert. Die Versuche wurden so vorgenommen, daß die Versuchstiere in eine Holzkiste von 14 Liter Inhalt (höchstens 3 Tiere gleichzeitig) gesetzt wurden, die oben durch ein verschiebbares Glasfenster verschlossen war. Die Vorderwand der Kiste trug eine Öffnung von 4 cm Durchmesser. Durch diese Öffnung wurde einerseits der Nebel, andererseits frische Luft in die Kiste eingeführt. Eine kleinere Öffnung, die hinten an der einen Seitenwand der Kiste zweckmäßig angebracht wurde, stand mit einer Wasserstrahlpumpe in Verbindung, so daß während des ganzen Versuches für ausreichende Luftzirkulation, also auch für die Verteilung des eingeführten Nebels, gesorgt war. Zahlreiche Vorversuche haben ergeben, daß Meerschweinchen, die unter den oben genannten Bedingungen vernebelte physiologische Kochsalzlösung, Calciumgluconatlactobionatlösung (Calcium-Sandoz 10—20%) oder auch 5—10% Eiereiweiß- bzw. Pferdeserumlösung

oder Aufschwemmungen von Kaninchenerythrocyten eingeatmet haben, keinerlei Krankheitserscheinungen oder pathologische Veränderungen in ihren Atmungsorganen aufwiesen. Anders verhielten sich Meerschweinchen, die entweder eine vernebelte 0,1% Histamin- bzw. Acetylcholinlösung einatmen mußten, oder eine der oben genannten eiweißhaltigen Lösungen bzw. die Erythrocytensuspension, nachdem sie durch Injektion der betreffenden Eiweißart bzw. Erythrocytensorte in der üblichen Weise gegen diese allergisch gemacht worden waren.

KALLÓS und PAGEL (6) fassen ihre Ergebnisse dahingehend zusammen, daß

1. gesunde, unvorbehandelte Meerschweinchen von 150—750 g Gewicht die Einatmung von vernebelter physiologischer Kochsalzlösung, von Calciumgluconatlactobionatlösung (10—20%) und von verdünnten Eiweißlösungen (Eiklar, Blutserum) ohne klinische Erscheinungen und ohne gewebliche Reaktionen vertragen können. Daß die Lösungen unter den gegebenen Versuchsbedingungen wirklich eingeatmet wurden, beweist, daß bei Einatmung der Calciumlösung pharmakologische und bei Einatmung der Eiweißlösungen immunbiologische Erscheinungen beobachtet werden konnten, die nicht auftreten, wenn man Sprayapparate benutzt, die einen gröberen Nebel liefern. Die Atmung der Tiere blieb auch dann ruhig und unverändert, wenn der Einatmungsversuch auf einige Stunden ausgedehnt wurde.

Die erwähnte pharmakologische Calciumwirkung bestand in einer deutlichen entzündungshemmenden Wirkung, wie sie für das verwendete Präparat, Calcium-Sandoz, bei anderer Zuführungsart insbesondere von ROTHLIN beschrieben worden ist. Calciumchlorid führt auch bei dieser Applikationsweise zu lokalen Reiz- und allgemeinen Vergiftungserscheinungen.

Die immunbiologische Eiweißwirkung äußerte sich in Übereinstimmung mit den Resultaten von SILBERSCHMIDT darin, daß bei den Tieren eine homologe Antikörperbildung auftrat und daß sie dementsprechend gegen die eingeatmete Eiweißart aktiv anaphylaktisch geworden sind.

2. Gesunde, unvorbehandelte Meerschweinchen (150—750 g) reagieren auf die Einatmung eines aus einer 0,1%igen Histamin- oder Acetylcholinlösung erzeugten Nebels bereits nach 1—3minütiger Inhalation mit heftigen klinischen Erscheinungen. Die klinischen Erscheinungen sind: Unruhe, anfängliche Vermehrung, dann Abnehmen der Frequenz der Atemzüge, wobei das zeitliche Verhältnis zwischen Ein- und Ausatmung eine deutliche Veränderung erfährt, indem die Ausatmungszeit zunehmend länger wird. In diesem Zeitpunkt, etwa nach 2minütiger Inhalation, hocken die Tiere in einer eigenartigen Stellung, sie sitzen nämlich auf ihren Hinterbeinen, stützen sich dabei auf die Vorderbeine und beugen ihren Kopf maximal nach hinten. Die Schnauze und die Ohren sind deutlich cyanotisch. Die Atmung bekommt durch die relative (später auch absolute) Verkürzung der Einatmung einen schnappenden Charakter. Es kommt zu trockenem, gequältem Husten, der keine Erleichterung bringt. Hört man in diesem Stadium mit der Inhalation auf, so dauert die exspiratorische Dyspnoe noch etwa 10 Minuten an. Man hört über beiden Lungen erst Giemen und Pfeifen, dann in zunehmendem Maße Rasseln. Mit dem Auftreten der nassen Rasselgeräusche wird auch bei den Hustenstößen zäher, zellarmer (wenig neutrophile Leukocyten) Schleim entleert und die Dyspnoe klingt langsam ab. Setzt man die Inhalation weiter fort, so ersticken die Tiere in wenigen Minuten, wobei sie vor dem Tode asphyktische Krämpfe aufweisen. Der makroskopische Sektionsbefund wird von einer enormen Lungenblähung beherrscht, wobei auf der Lungenoberfläche bei den Histamintieren

meistens feine, punktförmige, bei den Acetylcholintieren gröbere, fleckige subpleurale Blutungen zu beobachten sind. Auf den histologischen Befund werden wir weiter unten in Zusammenhang mit den Allergieversuchen eingehen.

Das beschriebene klinische Bild, eine exspiratorische Dyspnoe mit akuter Lungenblähung, entspricht dem klinischen Bild des Bronchalasthmas in allen wesentlichen Zügen. Das pathologisch-anatomische und histologische Bild erwies sich aber von dem des allergischen Asthmas als wesentlich verschieden, wie wir das weiter unten näher beschreiben werden. Es wurden auch pharmakologische Untersuchungen vorgenommen, bei denen sich ergab, daß eine Calciumvorbehandlung der Tiere (8 und 4 Stunden vor der Inhalation je 5 ccm 10% Calcium-Sandoz subcutan) die Anfälle bei der Inhalation wohl abzuschwächen vermochte, doch traten diese bei genügend lang fortgesetzter Inhalation deutlich in Erscheinung und führten auch nicht selten zum Tode mit typischem Sektionsbefund. Vorbehandlung mit Bellafolin, 0,5 mg intravenös kurz vor der Inhalation, ließ den Histamineffekt unbeeinflußt, die Acetylcholinwirkung blieb hingegen aus. Adrenalin und ähnliche Präparate versagten prophylaktisch, was wohl an der Flüchtigkeit ihrer Wirkung liegt, therapeutisch beeinflußten sie den Bronchospasmus bei den Histamin- und Acetylcholintieren gleich gut, wenn er nicht zu weit fortgeschritten war. Eine ebenso gute therapeutische Beeinflussung ließ sich mit Bellafolin erreichen, wenn das Präparat intravenös zugeführt wurde.

3. Meerschweinchen (250—750 g), die durch Injektion oder Inhalation eines artfremden Eiweißkörpers gegen diesen allergisch gemacht worden sind, reagieren bei Inhalation der betreffenden fein vernebelten Eiweißlösung (in 5—10% Konzentration) mit den oben für die Histamin- und Acetylcholininhalation kurz beschriebenen klinischen Erscheinungen. Ebenso reagieren auch Meerschweinchen, die durch die Einverleibung artgleichen oder artfremden antikörperhaltigen Serums passiv allergisch gemacht worden sind. Die exspiratorische Dyspnoe tritt in diesen Fällen nach etwa 4—5minütiger Inhalation ein und führt bei fortgesetzter Inhalation in etwa 20—30 Minuten zum Tode. Hört man mit der Inhalation nach Auftreten einer deutlichen Dyspnoe und Hustenattacken auf, so dauert der Anfall nach Aussetzen der Inhalation noch etwa 10—20 Minuten an. Beim Abklingen des Anfalles wird ein zäher, diesmal aber zell-, und zwar *eosinophil*-zellenreicher Schleim, der oft fädig ist, ausgeworfen. Bei den im Anfall verendeten Tieren ist der makroskopische Hauptbefund eine akute Lungenblähung stärksten Grades, wobei Blutungen nur äußerst selten vorhanden sind.

Betrachtet man die Beschreibung der Anfälle, so liegt es nahe anzunehmen, daß es sich hierbei um einen Sonderfall der Auslösung des anaphylaktischen Shockes bei aktiv bzw. passiv sensibilisierten Meerschweinchen handelt, wobei die Besonderheit in der Applikationsweise des Antigens (Inhalationsweg) liegt. In der Tat erklären unter anderem auch Alexander, Becke und Holmes ihre Befunde derart. Erst die nähere immunbiologische Analyse durch Kallós und Pagel (6) deckte weitere Besonderheiten auf, die an der Richtigkeit des eben genannten Deutungsversuches Zweifel aufkommen ließen. Nach Auslösung des anaphylaktischen Shockes durch Injektion des homologen Antigens folgt eine Zeitperiode, in welcher das Versuchstier bei erneuter Zufuhr des Antigens nicht reagiert, also „antianaphylaktisch" ist. Diese Reaktionsunfähigkeit dauert

je nach Stärke des vorausgegangenen anaphylaktischen Shockes mehrere Stunden bis Tage. In dieser Zeitperiode ist der Antikörpergehalt des Blutes (Präcipitine, passiv präparierende Antikörper) herabgesetzt oder verschwunden, ebenso auch der der Gewebe (Uterus, Lunge), so daß auch die isolierten Organe antianaphylaktischer Tiere auf Antigenkontakt die typische Reaktion (Uteruskontraktion, Bronchospasmus) vermissen lassen. Die Tiere von KALLÓS und PAGEL, die durch Inhalation krank gemacht worden sind, wiesen nach Abklingen des Anfalles keine Zeichen der Antianaphylaxie auf. Sie reagierten auf erneute Antigenzufuhr, sei es durch Injektion oder Inhalation, auch unmittelbar nach dem Anfall in unveränderter Stärke, ebenso verhielten sich auch die isolierten Organe der Tiere, die den Anfall überstanden haben, ja sogar konnten wir aufzeigen, daß die Uteri von im Anfall verendeten Tieren auf Antigenkontakt prompt reagierten. Der Antikörpergehalt des Blutes wurde durch das Überstehen von Anfällen nicht merklich beeinflußt (gemessen durch passive Übertragung).

KALLÓS und PAGEL gelang also die Feststellung, daß durch Inhalation des homologen Antigens in fein zerstäubter Form bei allergischen Meerschweinchen Anfälle ausgelöst werden können, die klinisch denselben Verlauf wie das menschliche Asthma bronchale aufweisen und denen keine Antianaphylaxie folgt. Die letztgenannte Tatsache, der wegen des diesbezüglichen Einwandes von COCA eine besondere Bedeutung zugesprochen werden muß, haben KALLÓS und PAGEL vielseitig zu erhärten versucht. Sie haben erstens gezeigt, daß eine erneute Antigenzufuhr nach Abklingen des Anfalles wiederum Krankheitserscheinungen bewirkt. Zweitens haben sie nachweisen können, daß die zellständigen Antikörper in den Organen von im Inhalationsanfall verendeten Tieren unverändert vorhanden sind, da solche Organe, im Gegensatz zu den Organen von im Injektionsshock verendeten Tieren, auf Antigenkontakt prompt reagierten (SCHULTZ-DALE-Versuch, Lungendurchströmungsversuch nach DALE, MANWARING und KUSAMA). Drittens konnte durch den quantitativ abgestuften Übertragungsversuch nach DOERR gezeigt werden, daß das Übertragungsvermögen des Serums von Meerschweinchen, die den Inhalationsanfall überstanden haben oder in ihm verendet sind, unvermindert vorhanden ist. Durch diese Befunde ist die Behauptung von COCA, daß das Fehlen der Antianaphylaxie ein Charakteristikum des menschlichen „atopischen" Anfalles sei, als endgültig widerlegt zu betrachten.

Aus den Protokollen von BUSSON und OGATA, ALEXANDER, BECKE und HOLMES, ferner MANTEUFEL und PREUNER geht hervor, daß auch diese Autoren das Fehlen der Antianaphylaxie nach Inhalationsanfällen des Meerschweinchens beobachtet haben, sie begnügten sich aber mit der Feststellung, daß mehrere solche Anfälle kurz hintereinander ausgelöst werden können und haben keine immunbiologische Untersuchung vorgenommen, die die Widerlegung der Anschauung von COCA ermöglicht hätte.

An weiteren immunbiologischen Einzelheiten konnten KALLÓS und PAGEL ermitteln, daß die Auslösbarkeit der Anfälle, wie zu erwarten, streng spezifisch an die Inhalation des homologen Antigens gebunden ist. Das Auftreten von Asthmaanfällen bei Inhalation des homologen Antigens erwies sich vom Antikörpergehalt des Blutes als vollkommen unabhängig und ist nur an die Anwesenheit von zellständigen Antikörpern in der Lunge gebunden. So reagierten z. B. vor sehr langer Zeit allergisch gemachte Tiere (etwa 1 Jahr vor dem Asthmaversuch), die im Blut keine Antikörper mehr hatten (negative passive Übertragung) mit unverminderter Stärke. Ferner konnte nachgewiesen werden, daß auch

von allergischen Müttern geworfene Junge bei Inhalation des homologen (d. h. zur Vorbehandlung der Mutter benutzten) Antigens mit Asthmaanfall reagieren, wobei beide Arten der Übertragung der mütterlichen Allergie beobachtet werden konnten, nämlich die intrauterine aktive und passive Allergisierung. Wir möchten nicht verfehlen darauf hinzuweisen, daß bei Tieren, die intrauterin allergisch geworden sind, bei einer späteren Inhalation des homologen Antigens ein Asthmaanfall auftritt, obwohl das Tier selbst in keiner Weise vorbehandelt wurde. Es kann sich hierbei z. B. auch um Tiere handeln, deren Mutter lange vor der Schwangerschaft nach dem Vorgehen von DOERR mit sehr kleinen Antigendosen allergisch gemacht wurde, so daß die Allergie des Muttertieres außerordentlich schwach, manchmal im Inhalationsversuch gar nicht nachweisbar war. Die Allergie der geworfenen Junge war aber hochgradig [Bestätigung der Versuche von DOERR (6)], so daß sie im Vergleich zum Muttertier durchaus als „idiosynkrasisch" imponierten.

Besondere immunbiologische Verhältnisse ergaben sich bei Versuchen, die wir[1] bei mit artfremden Erythrocyten allergisch gemachten Meerschweinchen vorgenommen haben. Diese Versuche haben für die menschliche Pathologie insofern eine Wichtigkeit, als Fälle bekannt sind, bei denen eine allergische Krankheit, z. B. Asthma bronchale, auf eine Allergie gegen Bakterien, also geformte Elemente, zurückzuführen ist.

Über das Problem der sog. „cellulären Anaphylaxie", d. h. über die Frage, ob Zellen bei homolog sensibilisierten Tieren anaphylaktische Erscheinungen, z. B. den Shock auslösen können, verdanken wir KRITSCHEWSKI und seiner Schule grundlegende Untersuchungen, die auch die Grundlage unserer diesbezüglichen Versuche darstellen.

Bei den Untersuchungen über celluläre Anaphylaxie wurden hauptsächlich Erythrocyten als Antigen verwendet. Seit den grundlegenden Untersuchungen von HEIDELBERGER und LANDSTEINER wissen wir, daß das wesentliche, vielleicht sogar das einzige Antigen der Erythrocyten das Hämoglobin ist. In den Präcipitationsversuchen von HEIDELBERGER und LANDSTEINER sowie in den Anaphylaxieversuchen von HIGASHI zeigte das Hämoglobin eine absolute Artspezifizität. Werden Erythrocyten einer fremden Tierart, z. B. Meerschweinchen eingespritzt, so ist ohne weiteres anzunehmen, daß beim Abbau der eingebrachten fremden Zellen das Hämoglobin frei wird und seine antigene Wirksamkeit entfalten kann. Wird homolog allergischen Meerschweinchen eine Suspension von Erythrocyten intravenös eingespritzt, so sterben diese, wie dies übereinstimmend mit den älteren Literaturangaben (THOMSEN, DOERR und MOLDOVAN; MOLDOVAN, ZOLOG und TIRICA, ferner MANWARING, MARINO und BOONE), besonders durch die sorgfältigen Untersuchungen von KRITSCHEWSKI und FRIEDE sowie von FISCHER, ferner FRIEDLI sowie FRIEDLI und HOMMA festgestellt werden konnte, augenblicklich im typischen anaphylaktischen Shock. Man muß sich wohl vorstellen, daß dem Shock das Freiwerden von Hämoglobin vorausgeht. Dies setzt die Auflösung von eingebrachten roten Blutkörperchen voraus. FISCHER, ferner FRIEDLI und HOMMA nahmen an, daß die eingebrachten Erythrocyten im Blut der homolog sensibilisierten Meerschweinchen aufgelöst werden und dann das Hämoglobin mit den zellständigen Antikörpern reagiert. Diese

[1] Unveröffentlichte Versuche. Es ist beabsichtigt, über diese Versuche in einer Festschrift für Herrn Prof. KRITSCHEWSKI zu berichten.

Vorstellung fordert also, daß beim Zustandekommen des anaphylaktischen Shockes durch Erythrocyten zwei Antikörperarten wirksam sein müssen, und zwar humorale und celluläre Antikörper und daß die humoralen Antikörper befähigt sein müssen, Erythrocyten aufzulösen (ob sie mit den Hämolysinen in jeder Hinsicht identisch sind, steht dahin). KRITSCHEWSKI und FRIEDE konnten den Nachweis erbringen, daß Gefäßpräparate von mit Erythrocyten sensibilisierten Fröschen, Kaninchen bzw. Meerschweinchen bei Durchströmung mit einer Erythrocytensuspension auch dann eine typische anaphylaktische Gefäßkontraktion aufweisen, wenn durch sorgfältige Waschung mit RINGER-Lösung die humoralen Antikörper, insbesondere die Hämolysine, aus dem Präparat bestimmt entfernt worden waren. Beim Zustandekommen dieser anaphylaktischen Reaktion konnten KRITSCHEWSKI und FRIEDE in der aus dem Präparat abtropfenden Flüssigkeit kein freies Hämoglobin nachweisen. Sie folgern daraus, daß die Reaktion sich ganz und gar in den Zellen abspielt, daß also humorale Antikörper an ihr nicht beteiligt sind. FRIEDLI führt gegen diese Ansicht die Resultate seiner Versuche am überlebenden Uterus von mit Kaninchenerythrocyten sensibilisierten Meerschweinchen an. Er fand nämlich hierbei, daß die Uterspräparate bei Zufügung von Kaninchenerythrocyten zu der Badeflüssigkeit keine anaphylaktische Kontraktion aufwiesen, wohl aber dann, wenn Kaninchenhämoglobin zugefügt wurde.

Uns schien die Auffassung von KRITSCHEWSKI und FRIEDE von vorneherein mit den Tatsachen und Erfahrungen besser übereinzustimmen und so haben wir uns entschlossen, das genannte Problem einer erneuten Prüfung zu unterziehen.

Dabei verfuhren wir derart, daß wir jungfräuliche 250 g schwere Meerschweinchen mit einer Suspension von Kaninchenerythrocyten so sensibilisiert haben, wie dies FRIEDLI (S. 236) ausführlich beschreibt. Die Erythrocyten waren frei von Kaninchenserum. 14 Tage nach der letzten präparierenden Injektion wurden die Tiere zur Prüfung herangezogen, und zwar teils mit Hilfe des Lungendurchströmungsversuches nach MANWARING und KUSAMA, teils mittels der SCHULTZ-DALEschen Versuchsanordnung in der Modifikation von ERNST BÁRÁNY und schließlich im Sprayversuch.

Die Versuche mittels der Lungendurchströmung ergaben in Übereinstimmung mit den Durchströmungsversuchen von KRITSCHEWSKI und FRIEDE, daß bei Verwendung von Erythrocyten als Antigenzusatz eine anaphylaktische Reaktion der Lunge zustande kommt. KRITSCHEWSKI und FRIEDE beobachteten bei ihren Versuchen am Frosch, an der unteren Körperhälfte des Meerschweinchens bzw. am Kaninchenohr nach Antigenzusatz die Reaktion der Gefäße selbst. Bei unseren Versuchen kam es hingegen in erster Linie darauf an zu sehen, ob die Bronchen der durchströmten Lunge sich anaphylaktisch kontrahieren und somit eine Lungenblähung zustandekommt. Dies war der Fall und damit ist es erwiesen, daß im durchströmten und von humoralen Antikörpern befreiten Gefäßsystem aus den Erythrocyten ein wirksames Antigen frei wird, das nicht nur die Gefäße selbst, sondern auch das von ihnen versorgte Gewebe beeinflußt.

Bei den SCHULTZ-DALE-BÁRÁNYschen Versuchen am isolierten Uterus konnten wir die Angaben von FRIEDLI vollinhaltlich bestätigen. Es war nicht möglich, bei Zusatz von Erythrocyten in unversehrtem Zustande eine Uteruskontraktion auszulösen. Bei Zusatz von Hämoglobin kam nach der üblichen Latenzzeit eine maximale typisch anaphylaktische Kontraktion beider Uterusstücke zustande. Nach Waschung wurde Menschenhämoglobin zugesetzt, das keine Kontraktion ausgelöst hat (in anderen Versuchen verwendeten wir zahlreiche

andere Hämoglobinarten als Kontrolle und konnten dabei die von HEIDELBERGER und LANDSTEINER erstmalig aufgezeigte Artspezifizität des Hämoglobins auch auf diesem Wege bestätigen). Schließlich setzten wir erneut Kaninchenhämoglobin zu, das wieder eine maximale Kontraktion bewirkte.

Zwischen den zwei Befunden, die wir eben angeführt haben, scheint ein Gegensatz zu bestehen. Die Durchströmungsversuche fielen bei Verwendung von Erythrocyten als Antigen positiv, die Versuche am überlebenden Uterus hingegen negativ aus. Dieser scheinbare Gegensatz verschwindet aber, wenn man mit KRITSCHEWSKI annimmt, daß das Freiwerden des wirksamen Antigens aus den Erythrocyten die antikörperhaltigen Zellen bewirken. Im Falle der Durchströmung kommen die Erythrocyten mit dem Gefäßendothel in innige Berührung und können von ihm aufgenommen und in ihm aufgelöst werden. Im Falle des Uterusversuches kommen die Erythrocyten mit den Zellen der glatten Muskulatur in Berührung, die offenbar befähigt sind, auf Grund ihres Antikörpergehaltes mit dem freien Antigen zu reagieren, können aber nicht die Erythrocyten aufnehmen und das Antigen aus ihnen freimachen. Das Gefäßendothel ist eben ein typischer Ort der Antigenverarbeitung (vgl. SIEGMUND). Bei dieser Betrachtungsweise ergänzen sich also die Befunde von KRITSCHEWSKI und von FRIEDLI in der glücklichsten Weise, besonders, wenn man noch berücksichtigt, daß unsere Befunde bei der Lungendurchströmung ergeben haben, daß bei dem Kontakt zwischen Erythrocyten und Gefäßendothel ein Antigen frei wird, das auf die glatte Muskulatur in typischer Weise einwirkt.

Daß am lebenden Tier die Verhältnisse ebenso liegen haben schließlich unsere Versuche bewiesen, in denen wir eine Suspension von Kaninchenerythrocyten vernebelt haben (wobei die Erythrocyten einzeln im Nebel zu liegen kommen, wovon man sich beim Auffangen des Nebels auf einem Objektglas mikroskopisch leicht überzeugen kann). Homolog sensibilisierte Tiere bekamen bei Einatmung des Nebels typische asthmatische Anfälle, wobei aber die Latenzzeit *sehr stark verlängert* war. Der Anfall trat meistens erst nach etwa 15 Minuten auf. Vernebelten wir Kaninchenhämoglobinlösung, so trat der Anfall in typischer Weise schon nach etwa 3 Minuten auf. Im erstgenannten Fall war es notwendig, daß die eingebrachten Erythrocyten von Zellen aufgenommen, ihr Hämoglobin freigemacht und auf dem Blutwege an die reagierenden glatten Muskelzellen herangebracht wurde. Im zweiten Fall stand das Antigen von vorneherein frei und in hoher Konzentration zur Verfügung, womit der zeitliche Unterschied zwangslos erklärt ist.

Daß gerade die Lunge allergischer Tiere zu einer solchen Aufnahme von Antigen besonders befähigt ist, hat BLOOM in der Gewebekultur eindeutig demonstrieren können. Er konnte nämlich zeigen, daß Lungengewebekulturen von normalen Kaninchen zugesetzte Taubenerythrocyten nicht phagocytieren, während Gewebekulturen von Lungen gegen Taubenerythrocyten allergisch gemachter Kaninchen dies in hohem Maße vermögen.

Durch die angeführten Versuche von KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER ist also erwiesen, daß auch geformte Elemente Asthma auslösen können und daß auch dieser Vorgang als celluläre Antigen-Antikörperreaktion aufzufassen ist.

KALLÓS und PAGEL gelang es in der genannten Weise bei ihren Versuchstieren 20—30 allergische Asthmaanfälle auszulösen, und dadurch bei diesen

experimentell einen Zustand zu erzeugen, der dem menschlichen Status asthmaticus gleichzusetzen ist. In diesem Zustand wiesen die Tiere eine chronische Bronchitis mit Asthmageräuschen über beiden Lungen und Husten mit eosinophilem Sekret auf. Die Anfallsbereitschaft der Tiere war in diesem Zustand besonders groß, doch konnte keine „Verbreiterung" ihrer Reaktionszone festgestellt werden, vielmehr blieb die Auslösbarkeit streng spezifisch.

Vor und im Anfall mit Lipijodolfüllung aufgenommene Röntgenbilder der Lungen (vgl. hierzu WILLIAMSON), die unter vollkommen gleichen Bedingungen angefertigt worden sind, zeigten, daß es sich im Anfall wirklich um einen Verschluß der mittleren Bronchen und um ein akutes, hochgradiges Emphysem handelt (vgl. das Abschneiden der Füllung und die starke Aufhellung der Lungenfelder und die Stellung der Rippen auf Abb. 4).



Abb. 3. Röntgenbild des Meerschweinchenthorax nach Instillation von Lipijodol in die Trachea.



Abb. 4. Röntgenbild des Meerschweinchenthorax nach Lipijodolfüllung im Asthmaanfall.

Der Bronchalverschluß wird durch Bronchospasmus, Schwellung der Bronchalschleimhaut und durch Sekretpfröpfe bedingt. Die pharmakologische Prophylaxe und Beeinflußbarkeit des Krankheitsbildes bestätigt ebenfalls diese Auffassung. Um den Zusammenhang nicht zu verlieren, wollen wir über diese Versuche von KALLÓS und PAGEL, auf deren Bedeutung für die Therapie wir später zurückkommen müssen, bereits an dieser Stelle kurz berichten:

Das spasmolytische Bellafolin wirkt sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch (0,5—1,0 mg intravenös, Meerschweinchen und Kaninchen sind sehr wenig atropinempfindlich), was die günstigen Erfahrungen in der menschlichen Therapie experimentell belegt und bekräftigt. Calcium (8 und 4 Stunden vor der Inhalation je 5 ccm 10% Ca-Sandoz subcutan) wirkt als zuverlässiges Prophylakticum, was wir auf Grund unserer Erfahrung an isolierten Organen [KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (4)] neben der exsudations- und sekretionshemmenden Wirkung des Calciums auch durch seine hemmende Wirkung auf die Kontraktion glattmuskeliger Organe auf Antigenkontakt erklären möchten. Adrenalinpräparate schließlich wirken rasch therapeutisch, wobei aber eine schädliche Wirkung auf Herz und Kreislauf, besonders bei häufiger Anwendung, sich störend bemerkbar macht und ein Gefahrenmoment darstellt. Bei Tieren, die unter Calciumprophylaxe wiederholt und längere Zeit hindurch das homologe Antigen in fein vernebelter Form einatmen mußten, blieben nicht nur die Anfälle aus, sondern solche Tiere bekamen auch keinerlei Lungenveränderungen.

In Anbetracht dessen, daß, wie bereits oben beschrieben wurde (vgl. auch Abb. 5) schon ein einziger allergisch bedingter Asthmaanfall immer deutliche Lungenveränderungen setzt, möchten wir auf diesen Befund besonders hinweisen.

Für die Darstellung des *histologischen Befundes* teilen KALLÓS und PAGEL die zur Untersuchung gekommenen Tiere in die beiden Hauptgruppen ein, die sich auch bei der klinischen Betrachtung ergaben:

1. die Gruppe der mit Histamin- oder Acetylcholinspray behandelten und
2. die Gruppe der allergisierten Tiere, die das zerstäubte homologe Eiweißantigen inhaliert hatten.

In beiden Gruppen ließ sich ein einheitlicher histologischer Befund erheben, aus dem sich Schlüsse bezüglich der Pathogenese des Bronchalasthmas haben ziehen lassen.

1. Die überwiegende Mehrzahl der Histamin- und Acetylcholintiere zeigte in den Lungen das Bild einer chronischen *Bronchitis*. Diese hatte nichts Charakteristisches. Die Bronchallichtungen enthielten Pfröpfe aus Schleim und abgestoßenen Epithelien, bei wenigen Tieren mit zahlreichen Anfällen bestand eine Durchwanderung der Schleimhaut seitens eosinophiler Zellen, auch die Alveolarsepten waren hin und wieder von einer geringen Anzahl eosinophiler Zellen durchsetzt. Ganz vereinzelt fanden sich Eosinophile dem Bronchalsekret in größerer Anzahl beigemengt. Niemals fanden sie sich in den peribronchalen Gefäßen. Diese Befunde eosinophiler Zellen im Lungen- und Bronchalgewebe sind wenig eindrucksvoll. Man muß in dem Lungengewebe von Histamin- und Acetylcholintieren lange suchen, ehe man nennenswerte Anhäufungen solcher Elemente findet. Im Vordergrunde des Bildes stehen bei diesen Tieren die Kreislaufstörungen: Die enorme Hyperämie, die Bildung hyaliner Thromben in den Capillaren, die Ausfüllung der Gefäßlumina mit Plasmamassen, die von der eigentlichen Blutsäule getrennt erscheinen. Diese Veränderungen, die auf ausgedehnte Zirkulationsstörungen hinweisen, fanden sich vielfach auch in den übrigen Organen. Sehr eindrucksvoll ist weiterhin die granulomartige perivasculäre Wucherung von basophilen Makrophagen, die auch in der Umgebung kleiner Bronchen hervortreten kann. Eigentliche „Granulome" wurden im Lungengewebe nicht beobachtet. Sie fanden sich nur in einem Falle unter dem Epikard. Dagegen wurden in der quergestreiften Muskulatur besonders des Thorax und Zwerchfells (nur einmal im Herzmuskel), hyaline Degenerationen im Sinne von ZENKERs wachsartiger Degeneration beobachtet.

Zusammenfassend sind in dieser Gruppe die Veränderungen der Lunge als *uncharakteristisch* zu bezeichnen. Außer der chronischen Bronchitis stehen perivasculäre Makrophagenaktivierungen und die Zeichen enormer Zirkulationsstörungen im Vordergrund. Eosinophilie spielt zuweilen eine gewisse, aber ganz untergeordnete Rolle.

2. Ganz anders und viel charakteristischer die histologischen Befunde bei der großen Mehrzahl derjenigen Gruppe von Tieren, die versprayte Eiweißlösungen oder Zellen nach vorausgegangener homologer Allergiesierung inhaliert hatten.

Das Zentrum der Veränderungen ist der mittlere noch knorpelhaltige *Bronchus*. Schon nach einer einzigen Exposition des allergischen Tieres findet sich ein *enormer* Zustrom von Eosinophilen. Die peribronchalen, vor allem

die submukösen Gefäße des Bronchus sind strotzend von Eosinophilen erfüllt. Es finden sich Bilder, die auf massenhafte Auswanderung der Zellen durch die Basalmembran in das Epithel schließen lassen (Abb. 5). Die Eosinophilzellen kommen also sicher auf dem Blutwege an den Ort der allergischen Reaktion, im vorliegenden Fall also an das Bronchalepithel. Hier, am Epithel, haben sich inzwischen grundlegende Veränderungen abgespielt, die sich am besten an Tieren verfolgen ließen, die zwei Anfälle durchgemacht hatten. Das Bronchalepithel ist in Becherzellen umgewandelt, an denen die intracelluläre Schleimbildung bis zur Umwandlung der Zellen in hyaline Kugeln geführt hat. Am Ort der stärksten Eosinophilendurchwanderung bildet sich eine Masse von Schleimkugeln, die mit Eosinophilen verfilzt, wie ein Thrombus der Bronchallichtung anliegt. Diese Masse vergrößert sich und wird dann ins Lumen abgestoßen.

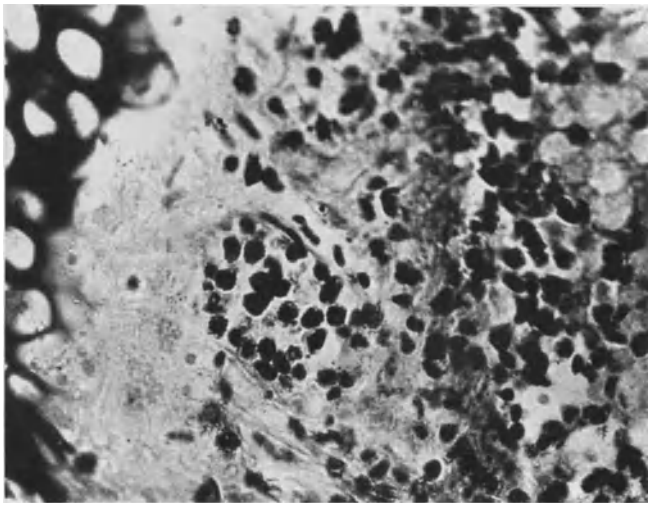


Abb. 5. Intravasale Eosinophilie und eosinophile Durchwanderung der Bronchalschleimhaut.

In späteren Phasen kann die Durchsetzung des peribronchalen Gewebes mit Eosinophilen enorme Ausmaße erreichen. Nicht nur hier, sondern auch in den Alveolarsepten bilden sich Knötchen, die ausschließlich aus Eosinophilen bestehen. Schließlich gibt es Bilder einer eosinophilen Pneumonie, wenn die Zellen im Lumen der Alveolen angetroffen werden (vgl. hierzu Engel; Waldbott und Snell, ferner Wilmer, Cobe und Lee).

Neben diesen Eosinophilenmassen findet sich in der Wand der kleineren Bronchen und auch in den Alveolarsepten eine sehr markante ödematöse Quellung; die Basalmembran erscheint verdickt.

Abhängig von diesen Veränderungen der Bronchen sind die Störungen des Luftgehaltes des Lungenparenchyms, die in ausgedehnten Atelektasen (oft mit Infiltration verbunden — Splenisation) und mit diesen abwechselnder Emphysembildung bestehen (Abb. 6).

Abgesehen von ausgedehnter Eosinophilenansammlung in der *Milz* in manchen Fällen, bieten die Veränderungen der übrigen Organe in dieser Gruppe nichts Interessantes. Der Eosinophilenreichtum der Milz ist bei allergischen

Kaninchen, wie wir uns davon neuerdings überzeugen konnten ein sehr häufiger, fast obligater Befund, nach BIGGART ist er Ausdruck einer allgemeinen Eosinophilenmobilisierung. Das Gefäßsystem zeigt sich, abgesehen von den geschilderten Veränderungen an den Gefäßen der Bronchalwandungen, nicht besonders betroffen.

Im allgemeinen ist die Ausbeute an histologischen Befunden um so größer, je öfter Anfälle hervorgerufen worden waren. Gewöhnlich sind die Befunde nach 1—2maliger Exposition geringer als nach 5—10maliger. Aber es besteht kein ständiger Parallelismus zwischen Frequenz der Anfälle und Stärke der histologischen Veränderungen.

Die Schilderung der histologischen Befunde zeigt, daß die Veränderungen, die in der Gruppe der allergischen Tiere nach Einatmung des homologen Allergens beobachtet wurden, dem entsprechen, was man bei dem chronischen Bronchalasthma des Menschen erwartet und auch wirklich in den seltenen Fällen findet, in denen ein anatomischer Befund erhoben werden kann. Wir finden vor allem die enorme Eosinophilenreaktion im Bereich der mittleren und kleinen Bronchen, wir finden weiterhin die Schleimbildung, die beim Versuchstier (wie zum Teil beim Menschen) zu Lasten schleimiger Degeneration des Epithels geht, wir finden die Quellung der Bronchalwand und der Basalmembran und schließlich die sekundären Effekte auf das Lungengewebe wie Atelektase, Emphysem, Infiltration mit ihren Folgen wie Verdickung des Lungengerüstes. Die Zeitserie im Tierversuch erlaubt, die verschiedenen Veränderungen genetisch aufzubauen.

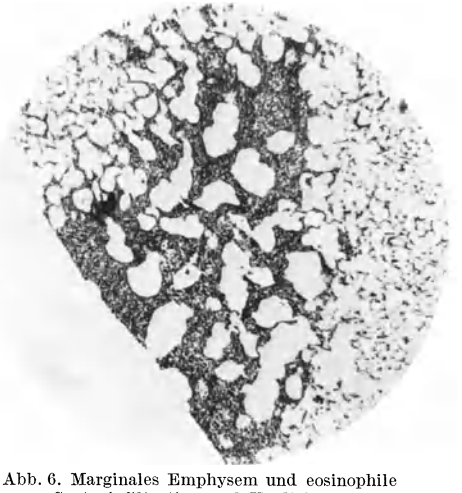


Abb. 6. Marginales Emphysem und eosinophile Septeninfiltration und Verdickung.

Die Versuche von KALLÓS und PAGEL (6) ergeben eindeutig, daß die großen Eosinophilenreaktionen und überhaupt das typische histologische Bild des Bronchalasthmas nur dann sichtbar werden, wenn eine echte allergische Antigen-Antikörperreaktion vorliegt. Histamin- und Acetylcholininhalation erzeugt auch das klinische Bild eines asthmaähnlichen Zustandes, aber es fehlt das histologische Korrelat oder ist nur andeutungsweise vorhanden. Nur bei lang fortgesetzter Exposition und bei Erzielung ganz schwerer asthmatischer Zustände entstehen auch leichte Eosinophilenvermehrungen bei Histamin- und Acetylcholintieren, niemals aber die enormen elektiven Eosinophilenreaktionen samt den schweren Veränderungen der Bronchalwand, wie sie bei der überwiegenden Mehrzahl der Eiweißtiere beobachtet wurden.

Allergische Tiere, die das homologe Antigen wiederholt, aber unter Calciumschutz, eingeatmet haben, wiesen keine gewebliche Reaktion der oben beschriebenen Art in der Lunge auf. Es kam bei ihnen nur zu einer ganz geringen Bronchitis und zu einer unbedeutenden Vermehrung der Eosinophilen.

(Fortsetzung des Textes S. 264.)

Ta-

Nr.	Autor	Diagnose Todesursache	Makroskopischer Lungenbefund	Inhalt der Bronchen	Histologischer	
					Bronchalepithel	Basalmembran
1	v. BAMBERGER (1876)	Tod im Asthmaanfall	Emphysem. Die unteren Lungenpartien etwas ödematös. Starke venöse Blutfülle. Verdickung und Hyperämie der Bronchalschleimhaut	Schleimige, etwas blutig verfärbte, seröse Massen		
2	FRAENTZEL (1877)	Tod im Asthmaanfall	Besonders ausgeprägte Lungenblähung. Die rechte Lunge ist außerordentlich stark gebläht, ihr Oberlappen erscheint im durchfallenden Licht als ein System von mindestens erbsengroßen, vielfach konfluierenden Bläschen			
3	v. LEYDEN (1886)	Tod im Asthmaanfall	Ausgeprägtes Emphysem beider Lungen. Beide Lungen sehr groß und blaß	Hauptsächlich Schleim. Die kleinen Bronchen sind verschlossen. Kein Fibrin, keine Krystalle	Das Lumen der kleinen Bronchen wird durch eine grobkörnige Masse stark verengt. Pfropfenbildung	
4	BERKART (1889)	Tod im Asthmaanfall	Vergrößerung der Lungen durch Emphysem. Reichliche Spitzenadhäsionen	Im rechten Hauptbronchus ein braunes Gerinnsel, ebenso in einem Seitenast des linken. Die kleinen Bronchen enthalten Exsudat, Detritus, degenerierte Epithelzellen und Ch.-L.-Krystalle	Die Gerinnsel in den Hauptbronchen bestehen aus degeneriertem Epithel. Die Schleimhaut ist vom Epithel entblößt. Polypöse Wucherungen in den mittelgroßen Bronchen	
5	SCHMIDT (1892)	Mediastinalcarcinom. Gelenkrheumatismus. Tod im Asthmaanfall	Mediastinalcarcinom, der Oberlappen der linken Lunge enthält auch Geschwulstmassen. Alte, kleine käsige Tuberkuloseherde. Der rechte Oberlappen weist analoge Veränderungen auf. Emphysem der Unterlappen	Zäher, fädiger, z. T. spiralförmiger Schleim	Nicht deutlich verändert. Im Lumen der kleinen Bronchen doch viel Epithelzellen im Exsudat	Rundzelleninfiltration
6	FRAENKEL (1) (1898)	Rheumatismus, Gicht, chronische Bronchitis. Tod im Asthmaanfall	Ausgeprägtes Emphysem. Die rechte Lunge außerdem deutlich ödematös. Bronchalschleimhaut gerötet, Wandverdickung der größeren Bronchen. Bronchaldrüsen deutlich vergrößert	Schleimmassen, die z. T. deutlich spiralförmig sind und sehr zäh	Hochgradige Abstoßung. Die mittleren und kleinen Bronchen weisen einen ausgeprägten Desquamativkatarrh auf. Das abgestoßene Epithel verlegt oft die Lichtung der Bronchen. Stellenweise „papillöse" Bildungen	
7	FRAENKEL (2) (1900)	Tod im Asthmaanfall	Emphysem beider Lungen	Die mittelgroßen und kleinen Bronchen beider Lungen sind fast vollständig durch Schleimmassen verschlossen. Der Schleim läßt sich oft als spiraliörmiger Faden herausziehen. In den Fäden *viel eosinophile Zellen*	In den kleinsten Bronchen (⌀ 0,15 bis 0,03 mm) Verschmälerung der Epithelzellen, die deutliche Zylinderform aufweisen	

belle 2.

Befund							
Subepitheliale Schicht	Bronchalmuskulatur	Schleimdrüsen	Bronchalgefäße	Alveolen	Lymphknoten	Milz	Andere Organe
				Teilweise stark erweitert und von einer grobkörnigen Masse ausgefüllt			
		Klein und z. T. atrophisch	Erweitert in den mittelgroßen Bronchen	Erweitert, z. T. ausgefüllt mit fibr. Exsudat		Amyloiddegeneration	Hypertrophie und Dilatation des Herzens. Ascites. *Amyloiddegeneration* der parenchymatösen Organe
Rundzelleninfiltration	Gut erhalten	Fehlen in den Bronchen unter 1 mm ⌀. Wo vorhanden, starke Aktivität	„Panarteriitis obliterans" der Oberlappengefäße	Enthalten oft Schleim			Dilatation des rechten Ventrikels
Infiltriert	Verdickt		Sehr stark erweitert	Zum Teil erweitert, z. T. enthalten sie Blut oder Exsudat. Die Alveolarsepten sind infiltriert (Lymphocyteninfiltration)	Vergrößert, pigmenthaltig		Erweiterung beider Ventrikel
Leukocytäre Infiltration, mit deutlichem *eosinophilem* Einschlag	Zwischen den Muskelfasern befinden sich *eosinophile* Leukocyten	Ausgeprägte *eosinophile* Infiltration	Stark erweitert	Infiltration der Septen mit *eosinophilen* Zellen und Ch.-L. Krystallen. Erweiterung der Alveolen. Kaum Sekret in den Alveolen			

Tabelle 2

Nr.	Autor	Diagnose Todesursache	Makroskopischer Lungenbefund	Inhalt der Bronchen	Histologischer	
					Bronchalepithel	Basalmembran
8	JEZIERSKI (1905) (Fall 1)	Asthma. Pneumonie. Tod an Pneumonie	Pneumonie im Mittel- und Oberlappen der rechten Lunge. Emphysem. Bronchen weit, Schleimhaut hyperämisch	Die kleinen Bronchen sind von Sekret ausgefüllt. Reichlicher Zellgehalt, und zwar Epithelzellen, neutrophile und *eosinophile* Leukocyten und Lymphocyten	Rundzelleninfiltration	
9	JEZIERSKI (1905) (Fall 2)	Tod im Asthmaanfall	In beiden Pleurahöhlen je etwa 200 ccm blutigseröse Flüssigkeit. Beide Lungen, besonders die linke, gebläht	Eine Anzahl der kleinen Bronchen ist durch zähen fädigen Schleim verlegt. Im Schleim Epithelzellen, Leukocyten, auch zahlreiche *Eosinophile*	Mäßige Desquamation und Rundzelleninfiltration	Rundzelleninfiltration
10	ELLIS (1) (1908)	Tod im Asthmaanfall. Oft Tachykardie	Deutliches Emphysem beider Lungen. Eitrige Bronchitis und Bronchiolitis	Schleim in den größeren, Pfröpfe bis zu 3 cm Länge in den mittleren und kleinen Bronchen. Im Schleim zahlreiche Epithelzellen und Neutrophile, weniger Eosinophile. Ausgeprägteste Pfropfenbildung in den Bronchen von ∅ 0,13 mm	Deutliche Desquamation in den größeren Bronchen	Hyaline Degeneration in den größeren Bronchen
11	ELLIS und KAMCHORN (2) (1921)	Asthma. Tod an Herzinsuffizienz	Seröse Höhlen enthalten Exsudat, nur die linke Pleuralhöhle ist obliteriert. Die linke Lunge ist kollabiert, der rechte Ober- und Mittellappen deutlich gebläht. Die Bronchalschleimhaut ist intensiv gerötet	Zäher, fädiger Schleim in den mittleren und kleinen Bronchen. Im Schleim viel Epithelzellen und Leukocyten, z. T. *eosinophile*	Stellenweise deutliche Abschuppung	
12	MÖNCKEBERG (1909)	Tuberkulose, Psoriasis, Anasarca. Tod im Asthmaanfall	Emphysem beider Lungen. An der Schnittfläche fällt auf, daß die Lichtung sämtlicher größeren und vieler kleinen Bronchen durch zähe Schleimmassen ausgefüllt ist, die sich als lange Pfröpfe herausziehen lassen. Die Wand der Bronchen erscheint verdickt. Ältere und frischere Tuberkel in der Lunge, Verwachsungen der Pleura beiderseits	Die kleinen Bronchen (bis etwa 0,2 mm) enthalten nur desquamierte Epithelzellen, die größeren (bis 0,4 mm) auch Schleim, Rund- und *Eosinophil*-zellen, Krystalle und Schleim, die noch größeren Bronchen typische Spirale	Desquamation in den kleineren und mittleren Bronchen	Hyaline Entartung und Verdickung in den mittleren und größeren Bronchen
13	HEIZER (1911)	Ekzem. Tod im Asthmaanfall	Hochgradiges Emphysem beider Lungen	Zäher, fädiger, von Epithelzellen und Leukocyten (Art nicht genannt) durchsetzter Schleim		
14	TICHMENEFF (1913)	Chronischer Schnupfen. Asthma. Tod infolge Duodenalblutung	Eitrige und adhäsive Pleuritis links. Oberlappenkaverne links (bronchektatischer Hohlraum)	Die Lichtung der kleinen Bronchen ist mit Exsudat gefüllt, das Epithel- und Rundzellen enthält	Vermehrt, verdickt, die Zellen langgezogen	Verdickt

(Fortsetzung).

Befund							
Subepitheliale Schicht	Bronchalmuskulatur	Schleimdrüsen	Bronchalgefäße	Alveolen	Lymphknoten	Milz	Andere Organe
Rundzelleninfiltration, deutliche Vermehrung des elastischen Gewebes			Auffallender Gefäßreichtum der Bronchalwände				
Starke, peripherwärts zunehmende Rundzelleninfiltration			Oft von Rundzellen umgeben		Anthrakotisch		
Starke Rundzelleninfiltration mit *Eosinophilenbeteiligung*		Rundzelleninfiltration mit *eosinophilem* Einschlag	Erweitert	Emphysem. In der Alveolarlichtung oft Rund- bzw. *Eosinophilzellen*			Hypertrophie der linken, Erweiterung der rechten Kammer
Rundzelleninfiltration (mononukleäre)			Sklerotisch				Hypertrophie der linken Kammer (Wand 1 cm dick)
Rundzellen- und *eosinophile Infiltration*. Bildung von polypösen Schleimhautausstülpungen	Verdickt und vermehrt, z. T. im Zustand der Kontraktion	Vergrößert	Pulmonalarterien sklerotisch, die Venen verdickt	Emphysem. Septeninfiltration, hauptsächlich *Eosinophilzellen*	Vergrößerte Lymphfollikel in der Wand der größeren Bronchen	Chronische Stauung	Dilatation und Wandverdikkung des rechten Herzens. Pulmonalsklerose. Aorta verengt. Ascites. Anasarca. Chronische Stauung in den großen Parenchymen
Verdickung durch Hyperämie und Rundzelleninfiltration		Vergrößert und aktiviert	Prall gefüllt	Sehr dünnwandig und erweitert, die Septen oft eingerissen, wodurch Hohlräume entstehen	Allgemeine Vergrößerung		Hypertrophie des ganzen Herzens, besonders der rechten Kammer
Starke Rundzelleninfiltration	Vermehrt, starke Rundzelleninfiltration	Vergrößert, deutliche Rundzelleninfiltration		Septeninfiltration. Selten Leukocyten im Lumen (Art nicht angegeben)			Ulcus duodeni

Tabelle 2

Nr.	Autor	Diagnose Todesursache	Makroskopischer Lungenbefund	Inhalt der Bronchen	Histologischer	
					Bronchalepithel	Basalmembran
15	MARCHAND (1) (1916) (Fall 1)	Tod im Asthmaanfall	Hochgradige, beiderseitige Lungenblähung. Bis erbsengroße Vorwölbungen an der Oberfläche	Zäher, fadenziehender, glasiger Schleim, mit Epithelzellen, *Eosinophilen* und Ch.-L.-Krystallen	Mäßige Desquamation. Rundzelleninfiltration	
16	MARCHAND (1) (1916) (Fall 2)	Tod im Asthmaanfall	Beide Lungen außerordentlich stark gebläht, blaß. Die Schleimhaut beider Haupt-, aber auch die der kleineren Bronchen stark geschwollen und gerötet. Auch die Schleimhaut der Trachea ist gerötet und mit festhaftendem Schleim bedeckt	Festhaftender, zäher, fadenziehender Schleim. Mikroskopisch hauptsächlich Epithelzellen, Neutrophile und Basophile, in manchen Bronchen doch auch *viel Eosinophile* und Ch.-L.-Krystalle	Relativ gut erhalten	Verdickt und stellenweise hyalin entartet
17	MARCHAND (2) (1918) (Fall 3)	Tod im Asthmaanfall	Lungen außerordentlich stark gebläht, sehr blaß, grauweißlich	Die Bronchen sind bis in die kleinen Verzweigungen hinein mit zähem, fadenziehendem Schleim ausgefüllt. Im Schleim Epithelzellen, Leukocyten, *Eosinophile* und Krystalle	Besonders in den mittleren Bronchen wenig gut erhalten, mit den, den Bronchus ausfüllenden Schleimmassen zusammenhängend, durchsetzt von *Eosinophilen*, besonders um die Drüsenausführungsgänge herum	Stellenweise verdickt, infiltriert
18	FASCHINGBAUER (1922)	Chronische Nephritis. Hypertension. Linksseitige Herzhypertrophie. Luische Meningomyelitis des unteren Dorsalmarkes (?). Tod infolge Hirnblutung bei bestehendem Asthmaanfall	Beide Lungen weisen das typische Bild des vesiculären Emphysems auf, sind blaßgrau. An der Schnittfläche fällt die Dickwandigkeit der Bronchalquerschnitte auf. Sekret läßt sich aus den Bronchen nicht ausdrücken	Die größten Bronchen (⌀ 5 mm) sind leer. Die Bronchen bis zu 2 mm ⌀ zeigen dasselbe Verhalten. In den kleineren Bronchen auch nur spärliches Sekret mit spärlichem Zellgehalt. *Keine Eosinophilie*	In den größten Bronchen gut erhalten mit vielen Becherzellen. Von den kleineren Bronchen (⌀ 2 mm) peripherwärts sehr deutliches Überwiegen der Becherzellen	Verdickt von den kleineren, noch knorpelhaltigen Bronchen ab peripherwärts. Stellenweise hyaline Degeneration und Rundzelleninfiltration
19	HUBER und KOESSLER (1922) (Fall 1)	Coryza, Asthma, Bronchitis. Tod infolge Suicid	Makr. Sektionsbefund fehlt, da gerichtliche Sektion vorgenommen. Nur so viel erwähnt, daß beide Lungen vergrößert waren und viele Bronchen durch Schleimmassen verschlossen	Schleim, zäh, fädig, enthält Epithelzellen, Lympho- und Leukocyten und in manchen Bronchen *viel Eosinophilzellen*	Nur teilweise erhalten, die Zellen langgezogen	Verdickt und hyalinisiert
20	HUBER und KOESSLER (1922) (Fall 2)	Tod im Asthmaanfall	Beide Lungen weisen ausgeprägtes Emphysem auf. Zahlreiche Bronchen enthalten Schleim	Zahlreiche Bronchiolen durch Schleimhautfalten oder durch Schleimmassen verschlossen	Wenig verändert, mäßige Becherzellenbildung	Fast intakt, stellenweise viel leicht verdickt

(Fortsetzung).

Befund							
Subepitheliale Schicht	Bronchalmuskulatur	Schleimdrüsen	Bronchalgefäße	Alveolen	Lymphknoten	Milz	Andere Organe
Rundzelleninfiltration mit *eosinophilem* Einschlag	Verdickt. Rundzelleninfiltration	Rundzelleninfiltration		Erweitert	Bronchal- und Hilusdrüsen vergrößert und stark kalkhaltig	Vergrößert und hyperämisch. In der Pulpa Anhäufungen von *Eosinophilen*	Struma nodosa colloides. Leichte Hypertrophie der rechten Kammer und leichte fettige Degeneration des Herzens
Durchwegs infiltriert. In einigen Bronchen deutliche *eosinophile Durchsetzung*	Verdickt, zwischen den Muskelfasern Züge von Rundzellen, darunter ziemlich zahlreiche *Eosinophile*	Große, prall schleimgefüllte Zellen	Prallgefüllt	Emphysematöse Bezirke wechseln ab mit exsudatgefüllten. *Keine Eosinophilzellen* im Exsudat	In einigen kleinen Lymphfollikeln bzw. -knoten *eosinophile* Zellen	Ohne Befund	
Starke Infiltration, *eosinophile Durchsetzung*	Hypertrophisch z. T. im Kontraktionszustand	Drüsenzellen stark gequollen, enthalten z. T. kugelige Granula. Um die Ausführungsgänge besonders reichlich *eosinophile Zellen*	Stark blutgefüllt	Sehr dünnwandig und z. T. deutlich erweitert, doch nirgends konfluierend	Anthrakose. In einem Lymphknoten ein nekrotischer Herd, in vielen anderen *zahlreiche Eosinophilzellen*	Klein, schlaff und zäh. Mikroskopisch nicht untersucht	Leichte Hypertrophie des linken Ventrikels. Starke *eosinophile Infiltration* der Nasenschleimhaut. Im Rippenmark ebenfalls auffallend viel *Eosinophilzellen*
In den größten Bronchen nur etwas infiltriert, in den kleinen und kleinsten Bronchen vermehrt, insbesondere auch das elastische Gewebe, wodurch Schleimhautausstülpungen und Faltenbildungen zustande kommen, die das Lumen verengen	In den kleinen und kleinsten Bronchen vermehrt, die Muskelbündel hochgradig verdickt und kontrahiert, wodurch die Schleimhaut in Falten gelegt und die Lumina stenosiert werden. Stellenweise Einschnürungen	Starke Aktivität. Mäßige zellige Infiltration	Starke Erweiterung. Die Pulmonalarterien zeigen sklerotische Intimawucherungen und eine Verdickung der Adventitia infolge Vermehrung und hyaliner Degeneration des Bindegewebes	Hochgradiges Emphysem			Kyphoskoliose (Rachitis). Hochgradige exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels. Schrumpfniere. Ausgedehnte Arteriosklerose. Meningomyelitis des Dorsalmarkes. Multiple Hirnblutungen
Starke Durchsetzung durch Rundzellen, mit *Eosinophilenbeteiligung*	Überall deutlich verdickt	Sehr groß und in starker Sekretion begriffen. Dicht durch Zellen, und zwar neben Neutrophilen zahlreiche *Eosinophilen*, infiltriert	Die Wände einiger Bronchalarterien sind verdickt	Emphysem	Anthrakotisch		
Stellenweise verdickt, enthält viel erweiterte Capillaren	Deutlich verdickt, zwischen den Muskelbündeln Bindegewebszüge mit erweiterten Capillaren	Ungleich in der Größe, einzelne sehr dicht von kleinen Rundzellen durchsetzt. Die Ausführungsgänge von Rundzellen umgeben, teilweise ampullenförmig erweitert	Die Wand der Bronchalarterien verdickt	Ungleich in der Größe, einige von feinkörnigem Präcipitat ausgefüllt	Anthrakotisch		*Eosinophilie des Blutes* (10%)

Tabelle 2

Nr.	Autor	Diagnose Todesursache	Makroskopischer Lungenbefund	Inhalt der Bronchen	Histologischer	
					Bronchalepithel	Basalmembran
21	HUBER und KOESSLER (1922) (Fall 3)	Asthma, Tod infolge Perikarditis und Peritonitis (hämolytische Streptokokken) acuta	Adhäsive Pleuritis rechts. Lungen makroskopisch nicht näher beschrieben	Wenig Schleim, mit Epithel- und *Eosinophilzellen*	Fast intakt, in den weiteren Bronchen zahlreiche Becherzellen und mäßige Durchsetzung mit Neutro- und *Eosinophilen*	In den Bronchiolen verdickt und hyalin entartet
22	HUBER und KOESSLER (1922) (Fall 4). Der Fall wurde auch von BOUGHTON beschrieben	Der 29 Jahre alte Mann starb im Anschluß an eine intravenöse Injektion von 1 ccm Pferdeserum, die er als desensibilisierende Behandlung erhielt, da er an leichtem Pferdeasthma litt. Der Tod erfolgte innerhalb von 10 Min. im Asthmaanfall	Enorme Lungenblähung beider Lungen. Oberflächliche streifenförmige Blutung der linken Lunge. Pleurale Adhäsionen rechts	Schleim mit wenig Zellen. Die Bronchen sind hauptsächlich durch Längsfalten der Schleimhaut und Muskelkontraktion verengt bzw. verschlossen	Wenig verändert, viel Becherzellen. Das Epithel liegt oft in Längsfalten und verengt dadurch das Lumen beträchtlich	Verdickt, hyalinisiert
23	HUBER und KOESSLER (1922) (Fall 5)	Asthma, Tod an Bronchopneumonie mit Lungenabsceß	Akute, linksseitige, serofibrinöse Pleuritis. Der linke Unterlappen weist einen Absceß auf; Bronchopneumonie im linken Oberlappen sowie in der rechten Lunge. Emphysem. Chronische Bronchitis. Akute Lymphadenitis der Mediastinaldrüsen	Epithelfragmente und neutrophile Leukocyten	Desquamation	Undeutlich
24	HUBER und KOESSLER (1922) (Fall 6)	Ekzem. Tod im Asthmaanfall	Sehr ausgeprägtes Emphysem beider Lungen. Die kleinen und mittelgroßen Bronchen sind durch Schleim verschlossen	Zäher Schleim mit Epithelfragmenten, Neutro- und *Eosinophilen*	Sehr starke Becherzellenbildung, teilweise Desquamation	Undeutlich
25	LEMIERRE, LÉON-KINDBERG und LÉVESQUE (1923)	Tod im Asthmaanfall	Emphysem und mäßiges Ödem beider Lungen. Zahlreiche Adhäsionen der rechten Lunge. An der Schnittfläche erscheinen die meisten Bronchen durch zähes Sekret verstopft. Der Schleim läßt sich in langen Fäden bzw. Spiralen herausziehen (bis zu 6 cm lang)	Zäher, fädiger, z. T. spiralförmig angeordneter, geschichteter Schleim mit Epithel- und *Eosinophilzellen*	Desquamation, Becherzellenbildung. Zellen langgezogen. Mäßige zellige Infiltration	Verdickt, hyalinisiert
26	DEHNER (1927) (Fall 1)	Tod im Asthmaanfall	Die Lungenränder berühren sich, da beide Lungen stark gebläht sind; sie sind beide flächenhaft adhärent, links leicht, rechts schwerer von der Brustwand abtrennbar. Tracheal- und Bronchalschleimhaut mit dik-	Zäher Schleim, Epithelzellen, neutrophile Leukocyten, *zahlreiche Eosinophilzellen,* viel Ch.-L.-Krystalle	Oft abgelöst oder nur locker haftend. Starke Becherzellenbildung. Zellen sehr stark langgezogen	Unverändert

(Fortsetzung).

Befund							
Subepitheliale Schicht	Bronchalmuskulatur	Schleimdrüsen	Bronchalgefäße	Alveolen	Lymphknoten	Milz	Andere Organe
Mäßig verdickt und von Zellen (darunter *Eosinophilen*) durchsetzt	Deutlich verdickt, Ringstruktur, besonders auffallend in der Wand der Bronchiolen	Sehr groß und stark durchsetzt von Rundzellen. Viele Ausgänge ampullenartig erweitert	Wand der Bronchalarterien mäßig verdickt	Alveolen, z. T. verengt durch Infiltration und Verdickung der Septen, andere hingegen emphysematös erweitert		Hypertrophisch, mikroskopisch nicht untersucht	Perikarditis und Peritonitis acuta
Stellenweise deutliche Infiltration mit *Eosinophilenbeteiligung*	Keine deutliche Veränderung	Viele Schleimdrüsen sind durch kleine mononucleäre Zellen durchsetzt und verschlossen, andere wieder atrophisch	Die Wand der Bronchalarterien ist besonders stark verdickt, stellenweise ist die knotenförmige Anordnung zu sehen wie bei im anaph. Shock verendeten Meerschweinchen	Eine Anzahl Alveoli sind stark erweitert, ihre Wand z. T. rupturiert. An anderen Stellen Septuminfiltration oder Fibrosierung der Wände, mit Obliteration und Leukocytendurchsetzung (auch *viel Eosinophile*). Viel blutiger Detritus in den Alveolen	Nicht verändert	Sehr reichlicher Gehalt an *Eosinophilzellen*	Subperikardiale petechiale Blutungen
Stark infiltriert von mononucleären Zellen, Neutrophilen und *Eosinophilen*	Deutliche Rundzelleninfiltration (mononucleär)	Klein, Acini geschlängelt und durch zellige Infiltration getrennt	Hypertrophie der Media	Pneumonie		Makro- und mikroskopisch normal	Hypertrophie des rechten Ventrikels
Deutliche rundzellige und *eosinophile Infiltration*	Vermehrt, verdickt, zwischen den Muskelbündeln Züge von *Eosinophilzellen*	Erweitert, in starker Sekretion begriffen. Herdförmige Einlagerungen von Rundzellen und *Eosinophilen*	Wandverdikkung. In der Umgebung der erweiterten Gefäße *Ansammlungen von Eosinophilzellen*	In den Lungen *wechseln emphysematöse Gebiete mit atelektatischen* ab. Starke zellige *(viel Eosinophile)* Durchsetzung	Allgemeine Hypertrophie mit *eosinophiler Infiltration* (keine Eosinophile in den Mesenterialdrüsen)	Hypertrophie mit *starker eosinophilzelliger Durchsetzung*	Hypertrophie des rechten Ventrikels. Hypertrophie des gesamten lymphatischen Systems. Gesichtsekzem. Hyperplasie und *eosinophile Infiltration* des Thymus *(mononucleäre Eosinophile!)*
Starke Verdickung durch zellige Infiltration mit starker Beteiligung von *Eosinophilen*	Vermehrt	Vergrößert, stark sezernierend		Deutliches Emphysem			
Sehr hochgradige Infiltration *fast ausschließlich von Eosinophilzellen.* Am stärksten in den mittelgroßen, knorpelhaltigen Bronchen	Die Muskulatur der mittelgroßen Bronchen deutlich vermehrt, Muskelringe umfassen das Rohr und stülpen die Schleimhaut in	Mäßig entwickelt und mäßig von Plasmazellen und Lymphocyten durchsetzt	Intimaverdikkung in Arterien und Venen. *Eosinophile Infiltration* der Gefäßwand und der Umgebung an vielen Stellen	Septen sehr dünn, oft rupturiert. *(Emphysem).* An anderen Stellen deutliche *Atelektase.* Viele Alveolen enthalten Neutro- und *eosi-*	Schwellung und Anthrakose der tracheobronchalen Lymphknoten	Vergrößert, weich. Histologisch ohne Befund	Herz klein, kaum so groß wie die Faust der Leiche, die Wand der rechten Kammer verdickt (9 mm). Ulcus ventriculi

Tabelle 2

Nr.	Autor	Diagnose Todesursache	Makroskopischer Lungenbefund	Inhalt der Bronchen	Histologischer	
					Bronchalepithel	Basalmembran
	(Fortsetzung von Nr. 26)		kem, zähem Schleim bedeckt. Auf der Schnittfläche fallen die verdickten Wände der mittelgroßen Bronchen auf. Ihre Lichtungen sind durch Pfröpfe verschlossen. Im linken Oberlappen einige käsige, tuberkulöse Herdchen			
27	DEHNER (1927) (Fall 2)	Tod im Asthmaanfall, vielleicht Morphiumvergiftung	Hochgradige beiderseitige Lungenblähung. Flächenhafte Pleuralverwachsungen links	Glasiger, gelblicher, zäher Schleim, der sich als Faden herausziehen läßt. Hauptsächlich *Eosinophilzellen*	Stellenweise Zellen enorm langgezogen. Becherzellenbildung. Abstoßung der Epithelzellen in das Lumen	Unverändert
28	BERGSTRAND (1928) (Fall 1)	Urticaria. Tod im Asthmaanfall	Beide Lungen blaß und sehr voluminös, das Parenchym sieht wie aufgeblasen aus. In beiden Lungen infarktähnliche Blutungen. Die Bronchen enthalten zähen Schleim, dessen Menge peripherwärts zunimmt	Zäher Schleim, der die kleineren Bronchen pfropfenartig verschließt. Am deutlichsten ist die Ausfüllung der Lichtung bei den Bronchen von 2 bis 3 mm ⌀. Im Schleim Epithelzellen und *Eosinophile*	Besonders in den mittleren Bronchen stark verändert. Zellen langgezogen, Becherzellenbildung, Abschuppung. Papillomatöse Excrescenzen und hernienartige Ausbuchtungen	Verdickt, hyalinisiert
29	BERGSTRAND (1928) (Fall 2)	Tod im Asthmaanfall	Beide Lungen stark gebläht, ballonartig aufgetrieben. Die linke Lunge mit der Brustwand verwachsen, die rechte frei. Die Schnittfläche hell rotviolett, überall porös, aus der Öffnung der mittelgroßen Bronchen lassen sich überall lange, oft spiralartig gewundene Schleimpfröpfe herausziehen	Zäher, fädiger Schleim, der stellenweise von Zellen, darunter viel *Eosinophilen*, durchsetzt ist. Auch die kleinsten Bronchen, ohne Knorpel und Schleimdrüsen, sind von Schleim verschlossen. Der Ursprung dieses Schleimes ist fraglich	Das Bild gleicht dem bei Fall 1	Verdickt, hyalinisiert
30	BRANDT (1929)	Tod im Asthmaanfall	Starke Blähung aller Lungenteile. Bildung von Lungennebenlappen, besonders links. Ausgedehnte, flächenhafte Pleuraladhäsion rechts. Schleimpfröpfe in der Trachea und in allen Ästen des Bronchalbaumes. Hypopleurale Blutung rechts	Zäher, gelblichgrauweißer Schleim, durchsetzt von Leukocyten und *Eosinophilen*. Ch.-L.-Krystalle und typische CURSCHMANN-Spiralen ebenfalls vorhanden	Statt des Zylinderepithels findet sich in den größeren und mittleren Bronchen ein mehrschichtiger, kubischer Zellbelag. Hernienähnliche Ausstülpungen des Epithels	Verdickt und hyalinisiert
31	PAGEL (1932)	Tod im Asthmaanfall	Lungen stark gebläht, von hellroter Farbe. Überall auf Durchschnitten sind die kleinen und mittleren Luftröhrenäste von 3 bis 10 mm ⌀ mit glasigen Schleimpfröpfen erfüllt. Tracheal- und Bron-	Besonders in den mittleren und kleinen Bronchen zäher, fädiger, oft spiralartig gewundener Schleim mit reicher Beimengung von Epithel und von *Eosinophilen*	In den kleinsten, drüsenlosen Bronchen deutliche *schleimige Entartung* des Epithels, wobei die Zellen zu großen Schleimtropfen zusammenfließen. Das Epi-	Sehr stark verdickt und hyalin verquollen. Von unten her wandern in die verdickte Membran Oxyphile, ferner Fibroblasten (Fadenzellen) ein

(Fortsetzung).

Befund							
Subepitheliale Schicht	Bronchalmuskulatur	Schleimdrüsen	Bronchalgefäße	Alveolen	Lymphknoten	Milz	Andere Organe
	das ohnehin verengte Lumen ein. *Eosinophile Infiltration der Muskulatur*			*nophile* Leukocyten und Epithelzellen			
In den mittelgroßen Bronchen *mächtige eosinophile Infiltration*	Teilweise sehr kräftig entwickelt	Mäßig entwickelt, ihre Umgebung mäßig durch Plasmazellen infiltriert	Keine wesentliche Veränderung	Abwechselnd typisches *Emphysem* und *atelektatische Bezirke*	Im Randsinus der bronchalen und tracheallen Lymphknoten mäßige *eosinophile Durchsetzung*	Groß, blutreich. In Pulpa und Sinus *zahlreiche eosinophile* und neutrophile Leukocyten	Hypertrophie der rechten Kammer
Reichliche, hauptsächlich *eosinophilzellige Durchsetzung* in der Wand der Bronchen aller Kaliber	Scheint etwas verdickt zu sein. Zwischen den Muskelfasern reichliche *Infiltration von Eosinophilen* und Plasmazellen	Im allgemeinen hyperplastisch	Elasticahyperplasie der Bronchalarterien, diffuse Wandverdickung der Venen. Die Wand der Lymphgefäße ist von *Eosinophilen* durchsetzt. Die Gefäße des Parenchyms enthalten massenhaft *Eosinophilzellen*	Emphysem. Septenverdickung durch *eosinophile* und Rundzelleninfiltration. An anderen Stellen ausgedehnte *Atelektasen*, die Lufträume durch Exsudat und Zellen, vorwiegend *Eosinophile* ausgefüllt. Stellenweise Riesenzellen mit Ch.-L.-Krystallen		Vergrößert, Pulpa locker und schmierig	
In allen Bronchalwandungen reichliche *eosinophile* und Rundzelleninfiltration	Hyperplastisch	Hyperplastisch	Wie bei Fall 1	Emphysem ohne nennenswerte Septuminfiltration. Hier und da *atelektatische* Bezirke		Klein, Schnittfläche dunkelviolett	Geringe Dilatation der rechten Herzhälfte
Herdförmige Zellinfiltrate, die vorwiegend aus *Eosinophilzellen* bestehen	Teils hyper-, anderenteils atrophisch	Stark mit Schleim gefüllt, ihre Gefäße erweitert. Stellenweise zellige Infiltrate	Nicht beschrieben	Emphysem mit konfluierenden Alveolen	Der ganze lymphatische Apparat des Rachens hyperplastisch	Starke Stauung	Starke Erweiterung des rechten Ventrikels mit starker Hypertrophie. Mikroskopisch: „Fragmentatio cordis“
Sehr gefäßreich und sehr stark durchsetzt von *eosinophilen Zellen*. Auch innerhalb der Gefäße, die strotzend mit Blut	Die Längsmuskeln, ebenso auch die längslaufenden elastischen Fasern sind hyalin degeneriert, die Ringmuskula-	Enthalten den gleichen Schleim wie die Lichtung der Bronchen. Der Schleim läßt sich färberisch von	Hochgradige Intimaverdickung der Bronchalarterien, die erweiterte Luftröhrenäste begleiten	Emphysematöse Bezirke, z. T. mit konfluierenden Alveolen, daneben aber auch *Atelektasen*			Allgemeine Blutstauung bei starker Verdickung und Erweiterung der rechten Herzkammer

Tabelle 2

Nr.	Autor	Diagnose Todesursache	Makroskopischer Lungenbefund	Inhalt der Bronchen	Histologischer	
					Bronchalepithel	Basalmembran
	(Fortsetzung von Nr. 31)		chalschleimhaut der gröberen Bronchen gerötet, kein bedeutender Belag. Atheromatose der Arteria pulmonalis		thel der mittleren Bronchen ist gut erhalten, aber in mehrschichtige Lage von kubischen Zellen umgewandelt. Plateauartige Erhebungen und hernienartige Ausstülpungen der Schleimhaut	
32	STOEBER (1934)	Tod an allgemeiner Amyloidose bei ständigen Asthmaanfällen. Psoriasis. Ekzem	Bullöses Emphysem beider Lungenoberlappen. In der Lunge kaum Amyloid	?	Nicht mitgeteilt	Nicht mitgeteilt
33	BUBERT und WARNER (1935)	Urticaria. Tod im Asthmaanfall	Beide Lungen stark gebläht; beiderseits Verwachsungen, die aber mit dem Finger zu lösen sind. Bronchalwandungen erscheinen auf der Schnittfläche verdickt	Hyalin glänzende, zähe, fädige, von *eosinophilen Zellen* durchsetzte Schleimmasse	Degeneriert, besonders in den mittleren Bronchen, z. T. in Abstoßung begriffen	Verdickt, hyalinisiert
34	BAHRMANN (1935)	Allergie gegen Obst, Eier, Milch, Staub mit Schnupfen, Urticaria, Conjunctivitis und Asthma, später Colitis ulcerosa. Tod im Asthmaanfall	Obliterierende Perikarditis mit mäßiger Dilatation und Hypertrophie des Herzens, schwerer chronischer Blutstauung und mäßigem chronischem Lungenemphysem bei chronischer Bronchitis und fraglichere Peribronchitis. Chronisches Lungenödem; frischere beiderseitige fibrinöse Pleuritis und ältere Pleuraverwachsungen. Mäßiger beiderseitiger Hydrothorax. Auf der Schnittfläche der Lungen springen die kleinen Bronchaläste deutlich vor und sind durch glasige Pfröpfe verschlossen	Wirbelartig angeordnete und im Inneren verdichtete Schleimpfröpfe (CURSCHMANN-Spiralen) von *zahlreichen Eosinophilzellen* durchsetzt	Auflockerung des Epithels mit Desquamation. Zellen außerordentlich langgezogen. Reichliche Becherzellenbildung	
35	VESTERDAL-JØRGENSEN (1936) (Fall 1)	Tod im Asthmaanfall	Hochgradiges Emphysem, chronische und akute Bronchitis, chronische, fibrinöse Pleuritis. Hypertrophie der Bronchal- und Mediastinaldrüsen	Dichte Schleimmassen, die viel *Eosinophilzellen* und CHARCOT-LEYDENsche Krystalle enthalten	Ausgedehnte Umwandlung zu Becherzellen mit starker sekretorischer Tätigkeit	Verdickt und hyalinisiert
36	VESTERDAL-JØRGENSEN (1936) (Fall 2)	Tod im Asthmaanfall	Emphysem und chronische Tracheobronchitis	Zäher Schleim, enthält abgestoßene Epithelzellen, Leukocyten und weniger *Eosinophile*	In den dilatierten mittleren Bronchen Umwandlung in Becherzellen, Desquamation	In den dilatierten Bronchen verdickt und hyalinisiert

(Fortsetzung).

Befund							
Subepitheliale Schicht	Bronchalmuskulatur	Schleimdrüsen	Bronchalgefäße	Alveolen	Lymphknoten	Milz	Andere Organe
gefüllt sind, *viel Eosinophile*	tur hypertrophisch	dem, der aus den entarteten Epithelzellen abstammt, unterscheiden					
Nicht mitgeteilt	Nicht mitgeteilt	Nicht mitgeteilt					*Amyloidose* von Milz, Leber, Nieren, Nebennieren und Darm. Hochgradige *Bluteosinophilie*
Stärkste *eosinophile* und Rundzelleninfiltration	Starke Hypertrophie			Emphysem mit konfluierenden Alveolen			Rechtshypertrophie des Herzens
	Läßt keine Hypertrophie erkennen, ist aber, wie auch das angrenzende Bindegewebe von *Eosinophilzellen* durchsetzt		*Lungenarterien: Periarteriitis nodosa* mit Nekrose der Media, Untergang der Elastica und stärkster *eosinophilzelliger Durchsetzung der Adventitia und Intima. Venen:* Wände wabig aufgelockert, alle Lücken mit *Eosinophilen* erfüllt	Emphysem. In der Umgebung der erkrankten Arterien kleine fibrinöse Herdpneumonien, in der Umgebung der erkrankten Venen *eosinophile Pneumonien.* Mikroorganismen nicht nachweisbar		Schlaffe, geringe chronische Milzschwellung mit Perisplenitis. Mikroskopisch stärkste *„eosinophile Gefäßentzündung“*	*Herz: Eosinophile Gefäßentzündung* mit subendokardialen und intramuralen Ansammlungen von *Eosinophilzellen. Darm:* Colitis ulcerosa und *eosinophile* Gefäßentzündung. *Knochenmark* besteht neben Blutbildungsherden überwiegend aus *Eosinophilzellen* aller Entwicklungsstadien
Eosinophile Infiltration	Vermehrt	Stark dilatiert und in starker Sekretion begriffen	Dilatiert, blutüberfüllt	Emphysem	Stark hyperplastisch. *Eosinophile Infiltration* und tuberkelähnliche *Granulome*	Atrophie der MALPIGHIschen Follikel. Reticulumhyperplasie, *Eosinophilie*	Während der letzten Behandlungszeit entwickelte sich eine Allergie gegen Allonal, Lealgin und Alttuberkulin. Ausgedehnte Herzmuskeldegeneration
In den dilatierten Bronchen *eosinophile Infiltration*	Z. T. kontrahiert, z. T. schlaff	Stark sezernierend	In den Capillaren deutliche Aggregate von Erythrocyten	Emphysem	Etwas hyperplastisch		Schwere Arteriosklerose der mittleren Arterien. Myokard ödematös und anämisch, mit „fibrinoiden Verquellungen“ der Wand der Coronararterien. Stellenweise typische *Intimagranulome* der Coronararterien

Tabelle 2

Nr.	Autor	Diagnose Todesursache	Makroskopischer Lungenbefund	Inhalt der Bronchen	Histologischer	
					Bronchalepithel	Basalmembran
37	VESTERDAL-JØRGENSEN (2) (1936) (Fall 3)	Tod im Asthmaanfall	Lungen groß, emphysematös. Stellenweise ödematöse Partien, die lobulär begrenzt sind und mit trockenen Abschnitten abwechseln	Zähe Schleimmassen	Ausgedehnte Umwandlung zu Becherzellen, Schleimbildung. Abhebung von der Unterlage. Desquamation. *Eosinophile Durchwanderung*	Sehr stark hyalinisiert
38	DAHL (1937)	Heufieber, Heuasthma, Tod im Asthmaanfall im Anschluß an eine Injektion von Pollenextrakt (Helisen)	Lungen groß, emphysematös, schwer und blutreich. Aus der Schnittfläche läßt sich dunkles, flüssiges Blut aus den Blutadern und dicke Schleimtropfen aus den Bronchen auspressen	Zähe, grauweiße Schleimmassen, die die Lichtung verlegen. *Eosinophile* Beimischung	Nicht verändert	Verdickt

Aus den Befunden ergibt sich nach alledem,

1. daß der besondere histologische Charakter der Veränderungen beim Asthma bronchale auf einer eigenartigen allergischen Reaktion der Bronchalwand und des Lungengewebes beruht und daß diese allergische Reaktion, wenn man will „allergische Entzündung", sich markant von banalen unspezifischen Reaktionen des Bronchal- und Lungengewebes unterscheidet, ferner

2. daß andere Reize als die spezifische Antigen-Antikörperreaktion auch dann nicht in der Lage sind, die voll ausgebildete histologische Reaktionsfolge hervorzurufen, wenn sie einen klinisch-symptomatisch asthmaähnlichen Zustand auslösen (wie z. B. Histamin- oder Acetylcholininhalationen).

Wenn von vielen Autoren angenommen wird (Literatur bei GADDUM), daß Substanzen vom Charakter des Histamins (oder eventuell des Acetylcholins) letzten Endes für die Hervorrufung anaphylaktischer Zustände verantwortlich gemacht werden müssen, so haben die Untersuchungen von KALLÓS und PAGEL gezeigt, daß solche Körper nicht den typischen Veränderungskomplex des Bronchalasthmas erzeugen. Es mag sein, daß gewisse Komponenten des anaphylaktischen Symptomenkomplexes, wie z. B. der Bronchospasmus, auch beim Bronchalasthma schließlich auf dem Freiwerden solcher Substanzen beruhen. Man kann es nach dem vorliegenden Material nicht abstreiten. Aber wenn unter Bronchalasthma das klassische klinisch-histologische Bild verstanden wird, in dem die enorme Eosinophilenreaktion ein führendes Symptom darstellt, dann kann Substanzen wie Histamin nicht mehr als eine höchstens sekundäre Rolle beim Zustandekommen des Asthmas zugebilligt werden. *Für die Verursachung des ganzen Veränderungskomplexes bleibt die spezifische Antigen-Antikörperreaktion,* die lokal am Bronchus angreift, *unerläßliche Voraussetzung und Bedingung.*

Die pathologischen und histologischen Befunde, die in den seltenen Fällen von menschlichem Asthma, die zur Sektion gekommen sind, erhoben wurden, stimmen mit den Befunden bei Meerschweinchen von KALLÓS und PAGEL vollständig überein. Da eine vollkommene Zusammenstellung dieser seltenen Sektionsbefunde fehlt, sie aber für die Beurteilung der eben referierten Versuchs-

(Fortsetzung).

Befund							
Subepitheliale Schicht	Bronchalmuskulatur	Schleimdrüsen	Bronchalgefäße	Alveolen	Lymphknoten	Milz	Andere Organe
Leukocytäre, besonders *eosinophile Infiltration*	Nicht sicher hypertrophisch	In starker Tätigkeit	Dilatiert, blutüberfüllt	Emphysem			Myodegeneratio cordis
Starke manschettenförmige *eosinophile Infiltration*	Nicht verändert	In starker Sekretion begriffen	Blutüberfüllt. Stellenweise reine Plasmafüllung. Peribronchalgefäße stellenweise strotzend mit *Eosinophilen* gefüllt	Stellenweise stark emphysematöse Bezirke, an anderen Stellen Ausfüllung von Alveolen mit Plasma	Starke universelle Schwellung	Ziemlich groß. Blutüberfüllt.	Subcutane Blutungen. Gehirn ödematös, besonders starke Hyperämie der Hirnhäute mit Blutergüssen

resultate eine große Bedeutung besitzen, haben wir alle Befunde, die uns im Original zugänglich waren (es dürften fast alle in der Literatur niedergelegten Befunde erfaßt sein) tabellarisch (Tabelle 2, S. 252—265) zusammengefaßt.

Aus der Wiedergabe der Sektions- und histologischen Befunde beim menschlichen Asthma geht es ohne weiteres hervor, daß die Behauptung von KALLÓS und PAGEL, daß die bei ihren allergischen Meerschweinchen durch Inhalation des homologen Antigens verursachten Veränderungen sich bis in Einzelheiten mit denen beim „idiosynkrasischen" Bronchalasthma des Menschen decken, vollkommen berechtigt ist. Somit ergab auch die eingehende pathologische Untersuchung keinen Anlaß, für das Bronchalasthma des Menschen eine Sonderstellung, etwa im Sinne der Atopie von COCA, zu beanspruchen.

Nach den neuesten Untersuchungen von DEBRÉ, LAMY und BERNARD weisen asthmatische Menschen auch im anfallsfreien Intervall eine ausgeprägte Knochenmarkseosinophilie auf, was mit den erwähnten experimentellen Befunden gut übereinstimmt. BIGGART fand auch im Tierexperiment bei wiederholter Eiweißzufuhr u. a. auch immer eine Knochenmarkseosinophilie. Diese Befunde sprechen unbedingt dafür, daß die Eosinophilzellen im Knochenmark gebildet und von dort aus an den Ort der allergischen Reaktion auf dem Blutwege befördert werden. Die in der Literatur oft gemachte Annahme, daß die Eosinophilzellen am Ort der allergischen Reaktion entstehen, entbehrt vorläufig jeder Grundlage.

Bei einem nach Tetanusseruminjektion im anaphylaktischen Shock verstorbenen Menschen erhob DEAN den eigenartigen Befund einer multiplen Thrombosierung der Lebergefäße. Die Thromben enthielten bis zu 12% Eosinophilzellen. Wir konnten in der letzten Zeit Kaninchen mit allergischer Myokarditis beobachten, bei denen eine Herzthrombose auftrat. Diese Thromben enthielten ebenfalls auffallend viele Eosinophilzellen.

STEINBERG und FIGLEY (2) konnten bei 2 Fällen von „bakteriellem Asthma" im großen und ganzen denselben pathologisch-anatomischen und histologischen Befund erheben, wie bei den in Tabelle 2 angeführten Fällen.

Die Bedeutung der Versuche von KALLÓS und PAGEL erblicken wir darin, daß sie nicht nur aufgezeigt haben, daß beim Meerschweinchen ein mit dem menschlichen Asthma vollständig identisches Krankheitsbild experimentell hervorgerufen werden kann, sondern darüber hinaus für die Histologie „allergischer" Gewebsreaktionen, für die Immunbiologie des Asthmas und der allergischen Krankheiten überhaupt und schließlich auch zur Bewertung der Histaminhypothese wesentliche Beiträge erbracht haben.

Hier sei angefügt, daß die bei den Histamin- und Acetylcholintieren erhobenen Befunde mit ähnlichen Befunden von EPPINGER und Mitarbeiter, HEINLEIN, ferner RÜHL zum Teil gut übereinstimmen.

EPPINGER und Mitarbeiter, ferner HEINLEIN fanden bei ihren Versuchstieren nach wiederholten Histamininjektionen ausgedehnte „seröse Entzündungen". Bei unseren Tieren, die Histamin wiederholt inhaliert hatten, waren solche Befunde nicht zu erheben. HEINEMANN hat nun die Befunde von EPPINGER im Institut von ASCHOFF einer sorgfältigen und umfangreichen Nachprüfung unterzogen. Eine „seröse Entzündung" trat, ebenso wie in unseren Versuchen, bei keinem Histamintier auf.

KALLÓS und PAGEL haben ihre Versuche auch pharmakologisch ausgewertet, worauf weiter unten zurückzukommen sein wird. KALLÓS und EWERT[1] haben die Asthmatiere vor, im und nach Asthmaanfall elektrokardiographisch untersucht und dabei feststellen können, daß auch der leichteste Asthmaanfall von Störungen des Herzens, und zwar von Störungen der Schlagfolge, der Reizerzeugung und Reizleitung und des Coronarkreislaufes, begleitet wird. Diese Herzerscheinungen sind zum Teil sicher auf die Asphyxie zurückzuführen, es besteht aber für uns Anlaß, insbesondere auch auf Grund von später an Kaninchen durchgeführten Versuchen, anzunehmen, daß dabei auch eine direkte Beteiligung der Coronargefäße an der allergischen Reaktion eine Rolle spielen kann. Es sind ja sogar selbständige Coronargefäßreaktionen unter dem Bilde der Angina pectoris beim Menschen durch LICHTWITZ als allergische Krankheit identifiziert worden.

Die elektrokardiographischen Befunde von KALLÓS und EWERT bestanden immer nur im Anfall, zu einer Dauerschädigung des Herzens kam es auch bei oft wiederholten Asthmaanfällen nicht. Dementsprechend konnte auch bei der histologischen Untersuchung keine Herzveränderung gefunden werden. Die Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit früheren Tieruntersuchungen im Shock von AUER und ROBINSON, ferner OPPENHEIMER (1, 2), sowie mit den elektrokardiographischen Untersuchungen von CRIEP, sowie ALEXANDER, LOUTEN und KOUNTZ (3), KAHN, ferner UNGER bei Asthmapatienten.

4. Die Entstehung der Allergie beim Menschen und die Lokalisationsbedingungen allergischer Manifestationen.

Nachdem wir die „Idiosynkrasien" als erworbene Allergien erkannt haben, erscheint es uns angebracht, an dieser Stelle noch einmal kurz zusammenfassend darauf einzugehen, auf welchem Wege die Allergisierung des Menschen erfolgen kann.

Zuerst sei daran erinnert, daß aus den Untersuchungen von BR. BLOCH mit Primin, von BESSAU und DETERING, BIBERSTEIN und OSCHINSKY, ferner NATHAN und KALLÓS (3) mit artfremden Sera, sowie von NATHAN und GRUNDMAN, NATHAN und MUNK, NATHAN, MUNK und GRUNDMANN, ferner FREI (1) mit Salvarsanpräparaten einwandfrei hervorging, daß auf parenteralem Wege und mit bestimmten Antigenen praktisch genommen jeder Mensch allergisch gemacht werden kann. Unter natürlichen Bedingungen kann eine Allergie entweder durch einfachen Kontakt mit dem Allergen oder auf enteralem Weg bzw. durch Inhalation des Allergens erfolgen. Wir haben weiter oben darauf ausdrücklich hingewiesen, daß bei Erwerbung der Allergie auf den genannten Wegen die Art des Allergens, eine näher nicht definierbare Disposition und schließlich bestimmte Hilfsbedingungen eine ausschlaggebende Rolle spielen. Dadurch ist es zu erklären, daß trotz ständiger Berührung aller Menschen

[1] Unpubliziert, erscheint ausführlich in der Zeitschrift „Cardiologia".

mit Allergenen, nur eine beschränkte Anzahl allergisiert wird. Wir kennen Allergene, die bei wiederholter Einwirkung auf den genannten Wegen alle Menschen allergisieren können [z. B. Nickel (SCHITTENHELM, B. WALTHARD, BERING und ZITZKE u. a.), Getreidemilben (ANCONA, STORM VAN LEEUWEN u. a.), Mehlstaub (BAAGØE, BERING und ZITZKE u. a.) usw.] und andere, die auch bei häufigster Einwirkung nur eine relativ kleine Anzahl „disponierter" Individuen allergisch machen (Nahrungsmittelallergene, Pollen, Ursol usw.). Besonders bei den letzteren spielen die Hilfsbedingungen sicher eine große Rolle, so kann z. B. eine plötzliche enterale Überlastung mit ungewohntem Nahrungseiweiß, eine besonders intensive Polleneinwirkung bei bestehendem Katarrh und ähnliches dazu führen, daß sich eine Allergie entwickelt.

Wir haben allen Anlaß anzunehmen, daß die Allergisierung, wenn sie durch Kontakt, enteral oder durch Einatmung erfolgt, eine generelle ist, trotzdem kommt es bei Wiederberührung mit dem homologen Antigen nur zu bestimmten, lokalisierten Symptomen. Dabei scheint die Art des Antigens eine gewisse, näher nicht definierbare Rolle zu spielen. So z. B. verursachen Erdbeeren bei allergischen Personen immer nur Urticaria, wobei freilich bedacht werden muß, daß wahrscheinlich auch andere Organe als die Haut an der Reaktion teilnehmen, nur ist ihre Beteiligung nicht augenscheinlich. Für diese Annahme spricht die Veränderung des Blutbildes (Eosinophilie usw.), der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (STORM VAN LEEUWEN u. a.), des Bluteiweißbildes (kolloidoklasische Krise nach WIDAL) und schließlich die durch besondere Methoden nachgewiesene Beteiligung innerer Organe (vgl. hierzu WIDAL, CHEVALLIER, ferner die Monographien von KÄMMERER, URBACH, BRAY u. a.); ferner die Hautreaktionen, die man bei Allergischen mit dem Allergen hervorrufen kann.

Die Tatsache, daß ein und dasselbe Antigen bei der einen Person Asthmaanfälle, bei einer anderen Urticaria und bei einer dritten Magen- und Darmerscheinungen hervorruft, muß als feststehend betrachtet werden und wirft das Problem auf, wie eine solche Elektivität der Manifestationen zustande kommt. Die allergischen Manifestationen sind, wie wir das gezeigt haben, Begleiterscheinungen zellständiger Antigen-Antikörperreaktionen, so daß wir die aufgeworfene Frage dahingehend präzisieren können: Was bedingt die elektive Lokalisation der Antigen-Antikörperreaktion? Eine generelle Allergisierung vorausgesetzt, wird diese Lokalisation zweifelsohne oft durch die Einwirkungsart des Antigens bei der Auslösung bestimmt. So z. B. dürfte es ohne weiteres verständlich sein, daß Allergene wie Nickel u. a., die direkt auf die Haut einwirken, Hauterscheinungen, wieder andere, wie Pollen, die die Schleimhäute der Augen und der oberen Luftwege berühren, Conjunctivitis, Rhinitis, Pharyngitis oder Asthma hervorrufen. Doch muß für eine recht große Anzahl von Fällen, bei denen ein Allergen auf jedem Zuführungsweg den gleichen Symptomenkomplex auslöst, wie z. B. Nahrungseiweiß bei bestimmten Individuen enteral oder parenteral verabreicht Asthma, eine andere Erklärung gesucht werden. Bei diesen Fällen dürfte es sich darum handeln, daß die Voraussetzungen für die Manifestation der allergischen Reaktion nur in einem bestimmten Organ gegeben sind. Hierbei wäre es denkbar, daß nur die Zellen eines bestimmten Gewebssystems Antikörper enthalten. Eine solche Annahme ist aber doch unwahrscheinlich, da wir ja wissen, daß die Antikörperproduktion eine Funktion

des „reticulo-endothelialen Systems" ist, dessen Elemente so gut wie ubiquitär verteilt sind, ferner kann man bei solchen einheitlich reagierenden Personen leicht nachweisen, daß auch andere Gewebe, als das gewöhnlich reagierende, Antikörper enthalten (z. B. die Haut von Asthmatikern usw.). Auch die passiv übertragenen Antikörper verteilen sich ubiquitär bei der passiven Anaphylaxie des Meerschweinchens. Eine andere mögliche Annahme wäre, daß zur Manifestation der Begleiterscheinungen bei bestimmten Individuen bestimmte Organe vornehmlich geeignet sind. Im Tierversuch findet man keine individuelle Variation wie beim Menschen, sondern nur eine artgebundene, die sehr wohl durch eine ebenfalls artgebundene Verschiedenheit der Organentwicklung erklärt werden kann, so wurde z. B. der Unterschied zwischen dem Shockverlauf des Meerschweinchens und des Kaninchens dadurch erklärt, daß die Bronchalmuskulatur des Meerschweinchens viel stärker entwickelt ist [s. GROVE (5)]. HUBER und KOESSLER haben dementsprechend nachzuweisen versucht, daß Asthmatiker eine übernormal stark entwickelte Bronchalmuskulatur besitzen. Aus ihren Messungen, die von BUBERT sowie LUISADA (2) bestätigt wurden, ließ sich dies dann auch beweisen. Doch konnten die Autoren nicht ausschließen, daß es sich hierbei um einen Folgezustand des Asthmas handelt. Für eine solche Erklärung scheint unseres Erachtens zu sprechen, daß, wie erwähnt, häufig zu beobachten ist, daß ein Patient, der früher andere allergische Manifestationen hatte, plötzlich auch Asthma bekommt. Wäre die Entwicklung der Bronchalmuskulatur auch beim Menschen, also innerhalb einer Art, bei der Manifestation ausschlaggebend, so könnte man sich solche Fälle kaum erklären. Es bleibt somit nur die Erklärung übrig, daß das Antigen beim Rekontakt aus bestimmten Gründen vornehmlich in ein Organsystem geleitet wird und dort mit den vorhandenen Antikörpern in Reaktion tritt. Bei dem Erklärungsversuch sollen diejenigen Fälle, bei denen der Reaktionsort durch den Zuführungsweg des Antigens gegeben erscheint (Inhalationsasthma u. dgl.) nicht berücksichtigt werden, sondern nur diejenigen Fälle, bei denen das Antigen auf dem Blutwege zum Ort der Reaktion gelangt.

Wird Antigen auf dem Blutwege fortgeleitet, so muß es, bevor ein Erfolgsorgan erreicht werden kann, die Gefäßwand passieren. Da die Gefäßwand selbst (Endothel) antikörperhaltig ist, kann es dabei, wie bereits oben beschrieben, zu einer Antigen-Antikörperreaktion und dadurch bedingt zu Gefäßveränderungen kommen. Im allgemeinen wird vorauszusetzen sein, daß Antigene dort das Gefäßsystem verlassen, wo gewisse lokale Bedingungen dafür gegeben sind. Als erste lokale Bedingung wird der Antikörpergehalt des das Gefäß umgebenden Gewebes in Betracht zu ziehen sein. Die Erfahrungen bei der Fernauslösung des PRAUSNITZ-KÜSTNERschen Versuches beweisen, daß die Affinität zwischen Antikörper und Antigen so groß ist, daß selbst minimale im Blut kreisende Antigenmengen das gesetzte Antikörperdepot erreichen. Als zweite Bedingung wird wohl eine genügende Durchblutung des antikörperhaltigen Gewebes anzusehen sein. Vor allem wird man mit einem Durchtritt des Antigens rechnen können, wenn in einem Gefäßabschnitt ein längeres Verweilen des Antigens und dadurch eine innigere Berührung mit dem Gefäßendothel zustande kommt. Dafür sprechen Versuche von MIGOUNOW, ferner von MASUGI und SATO (2).

MIGOUNOW hat den Nachweis erbracht, daß auch minimale Mengen des Antigens imstande sind, bei dem homolog allergischen Tier schwere Gefäß- und lokale Veränderungen zu

erzeugen, wenn sie in einen abgebundenen Gefäßabschnitt injiziert werden. MASUGI und SATO haben dann sogar zeigen können, daß eine kurze Drosselung der Zirkulation nach Einverleibung des Antigens in einen bestimmten Gefäßabschnitt, z. B. in die Arteria renalis, regelmäßig dazu führt, daß die Folgen der Antigen-Antikörperreaktion auf das Versorgungsgebiet des betreffenden Gefäßabschnittes lokalisiert bleiben.

In groß angelegten Untersuchungen konnte KLINGE nebst Mitarbeitern [KLINGE (1, 2), KLINGE und KNEPPER (3), KNEPPER (1, 2), KAISERLING und MATTHIES, BACHMANN, VAUBEL] die Bedeutung lokaler Zirkulationsverhältnisse für die Lokalisierung allergischer Manifestationen klarlegen. Bei intravenöser Einbringung kleiner Antigenmengen konnte bei den homolog allergischen Versuchstieren der allergische Gewebsschaden sozusagen in jedes beliebige Organ lokalisiert werden, wenn durch Abkühlung, Erwärmung, funktionelle Belastung oder Denervierung (vgl. hierzu auch WYPROVAJEV) eine lokale Zirkulationsstörung im Sinne der Mehrdurchblutung und Stase erzeugt wurde (vgl. hierzu FISCHER-WASELS). Die Autoren kommen zum Schluß, daß bei der Lokalisierung allergischer Manifestationen unspezifisch bedingte lokale Kreislaufstörungen eine ausschlaggebende Rolle spielen müssen. Diesem Schluß können wir auf Grund eigener Erfahrung beistimmen, doch reicht er allein nicht aus, um die Elektivität der allergischen Anfallskrankheiten zu erklären. Es ist sehr wohl in Betracht zu ziehen, daß bei der ersten Lokalisation (beim ersten Anfall) die erwähnten unspezifischen Hilfsbedingungen eine große Rolle spielen, doch wäre es durch sie allein nicht zu erklären, daß die Anfälle oft jahrzehntelang immer wieder das gleiche Organ betreffen. Bei der Erklärung dieser Tatsache helfen vielleicht Annahmen weiter, die auf experimentelle Erfahrungen von NATHAN und KALLÓS [zit. nach KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (2)], MASUGI, KNEPPER, FAHR, HEMPRICH, WEISS, KISHIOKA, TSUJI (2) u. a. zurückgehen. In den Versuchen dieser Autoren wurde aufgezeigt, daß bei der „Organwahl" von Infektionen oder Allergien Antikörper, die organspezifisch gegen ein bestimmtes Gewebssystem gerichtet sind, eine ausschlaggebende Rolle spielen. Mit Hilfe von Sera, die solche Antikörper enthalten oder durch die Erzeugung von Autoantikörpern gegen ein bestimmtes Organ ist man imstande auch bei wiederholter Antigenapplikation (unpublizierte Versuche von KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER; KNEPPER, KLINGE und KNEPPER) den Gewebsschaden auf ein bestimmtes Organ zu lokalisieren.

Autoantikörperbildung als Grundlage und Folge pathologischer Prozesse haben bereits WEICHARDT, ferner WEICHARDT und HAUSSNER, WEICHARDT und PILTZ zur Erklärung der Pathogenese der Eklampsie herangezogen und vielfach experimentell gesichert. WEICHARDT hat auch von Anfang an die Anschauung vertreten, daß zellschädigende Antikörper bei der Lokalisierung allergischer Prozesse eine Rolle spielen können. FORSSNER ist es bereits 1902 in lichtvollen Experimenten gelungen, die Rolle solcher Organantikörper bei der Lokalisierung hämatogener Infektionen herauszustellen. Daß es infolge von pathologischen Prozessen zum Freiwerden von Organabbauprodukten und zur Autoantikörperbildung kommen kann, ist durch Versuche und Befunde von H. PFEIFFER und HERTHLE, H. WALTHARD, O. FISCHER und GÜNSBERGER, Ö. FISCHER und GEORGI, GEORGI und Ö. FISCHER (1—4), GEORGI und PRAUSNITZ (5), HIRSZFELD und HALBER (2), LEHMANN-FACIUS, LETTERER (1—4), LEUPOLD, MASUGI, MASUGI und SATO, ORIEL (1, 2), SCHILLING-SIENGALEWICZ und BIELOSZABSKI, TEZNER und REITER (4), ferner insbesondere auch durch die Arbeiten der Schule von H. SACHS, und zwar WITEBSKY (1, 2) sowie WITEBSKY und STEINFELD (3) sichergestellt. Die Autoantikörper reichen aber, wie dies von SACHS und Mitarbeiter, NATHAN und KALLÓS, KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER bei Infektionsprozessen und von KLINGE und KNEPPER bei Allergien nachgewiesen werden konnte, allein nicht dazu aus, das Organ, gegen welches sie gerichtet sind, zu schädigen, sondern sie können nur, und

zwar durch elektive Beeinflussung des Gefäßapparates, dazu beitragen, daß gewisse Elemente wie Bakterien oder Antigen aus der Blutbahn vorzugsweise in das fragliche Organ geleitet werden.

Aus den referierten Untersuchungen geht einerseits hervor, daß präexistente Organantikörper die Lokalisation eines allergischen Prozesses im Organismus bedingen können und andererseits, daß infolge lokalisierter allergischer Prozesse die Bildung solcher Organantikörper eingeleitet werden kann, die dann bei wiederholter Einwirkung des Antigens für die elektive Lokalisation mitverantwortlich sind. Trotz der angeführten beweiskräftigen Versuche und neuer Erfahrungen, die wir bei Versuchen über die Lokalisationsbedingungen der hämatogenen Tuberkulose gemacht haben und die geeignet sind, die eben ausgesprochene Annahme weitgehend zu stützen, möchten wir auf ihren hypothetischen Charakter ausdrücklich hinweisen.

Eine weitere Annahme zur Aufklärung der Bedingungen der elektiven Lokalisation der allergischen Krankheiten ist die, daß im allergischen Organismus nach einer stattgehabten lokalisierten Antigen-Antikörperreaktion am Reaktionsort Antikörper entweder in größerer Menge oder in leicht disponiblem Zustand abgelagert werden oder lokal entstehen. Für diese Annahme spricht mit großer Beweiskraft die Tatsache, daß Hautreaktionsstellen bei erneuter Einbringung des spezifischen Antigens „aufflammen". Die ganze Haut eines Allergischen ist gleichwohl fähig infolge ihres Antikörpergehaltes auf Einbringung einer entsprechenden Menge des homologen Antigens in der weiter oben beschriebenen Art mit entzündlichen Erscheinungen zu reagieren. Ist eine solche Hautreaktion abgeklungen und bringt man intravenös oder an einer entfernten Stelle subcutan das homologe Antigen zur Einwirkung, so beginnen die abgeklungenen entzündlichen Erscheinungen unmittelbar von neuem. Da die Entzündung eine Begleiterscheinung der lokalen Antigen-Antikörperreaktion ist, müssen wir in diesem Aufflammen alter Reaktionsstellen einen Beweis dafür erblicken, daß sie für dieses Geschehen besonders günstige Bedingungen darbieten. Die wahrscheinlichste Annahme ist, daß sie mehr Antikörper enthalten. Berücksichtigt man diese elektive Ansprechbarkeit früherer Reaktionsstellen, so wird die Elektivität der Lokalisation des allergischen Prozesses überhaupt von einer neuen Seite beleuchtet und auch die Tatsache erklärlich, daß die Reaktionsfähigkeit, d. h. der Antikörpervorrat eines Organs trotz häufig wiederholter spezifischer Beanspruchung nicht erschöpft wird. Wie erinnerlich ist eine solche Erschöpfung in vitro leicht zu erreichen (z. B. Desensibilisierung im SCHULTZ-DALE-Versuch) und in vivo wenigstens temporär, durch die Auslösung einer nicht lokalisierten, sondern vielmehr ubiquitären allergischen Reaktion, des Shockes. Die lokalisierte allergische Reaktion erschöpft den Antikörpervorrat des reagierenden Gewebes nicht, sondern man muß vielmehr annehmen, daß dieser nach Abklingen der Reaktion durch Speicherung oder Neubildung erhöht wird, wodurch bei erneuter Antigeneinwirkung zu einer erneuten Reaktion am gleichen Ort besonders günstige Bedingungen gegeben sind.

Literatur über die Aufflammung und über ihre Spezifizität enthalten die Arbeiten von NATHAN und Mitarbeiter, ferner unsere Darstellung über Tuberkuloseallergie [KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (2)].

Überblicken wir die geschilderten Verhältnisse, so ergibt sich, daß die Entstehung der allergischen Anfallskrankheiten (Idiosynkrasien) beim Menschen

Folge einer Allergisierung ist; diese kann durch intrauterine Übertragung des Antigens oder der Antikörper, durch Injektion, enterale Einverleibung oder Inhalation des Antigens sowie durch einfachen Kontakt mit ihm bewirkt werden. Die Art der beim Rekontakt mit dem homologen Antigen entstehenden allergischen Krankheit wird durch die Art des Antigens, durch den Weg der Allergisierung, ferner durch den Einwirkungsweg beim Rekontakt mitbedingt. Bei dem Zustandekommen der elektiven Lokalisation der allergischen Manifestationen spielen außerdem zwei Faktoren wahrscheinlich eine wichtige Rolle, und zwar organspezifische Autoantikörper (KLINGE, MASUGI, NATHAN und KALLÓS) und die Vermehrung oder erhöhte Disponibilität der spezifischen Antikörper am Reaktionsort nach Abklingen einer lokalen allergischen Reaktion (KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER).

5. Die spezifische und unspezifische Beeinflussung der Anaphylaxie als Grundlage der Therapie allergischer Krankheiten.

Die allergischen Anfallskrankheiten sind erworbene Allergien und mit der tierexperimentellen Anaphylaxie wesensgleich. Diese Erkenntnis muß unseres Erachtens für alle therapeutischen Bestrebungen auf diesem Gebiet wegleitend sein.

Der anaphylaktische Shock eignet sich für den Ausbau einer rationellen Therapie wenig als Modellversuch, da er ein einmaliges Ereignis darstellt, und zwar wie DOERR, HANSEN, ALEXANDER u. a. mit Recht betonen einen Maximaleffekt, während die allergischen Anfallskrankheiten des Menschen, wie von uns oft betont, sich häufig wiederholende, oft lebensbegleitende Symptomenkomplexe sind. Sie stehen zu der Anaphylaxie in engster genetischer Beziehung, sind aber vom anaphylaktischen Shock wenigstens quantitativ streng zu unterscheiden und können höchstens (mit HANSEN) als Shockfragmente angesehen werden.

Bei unseren therapeutischen Versuchen, die hier ebenfalls zur Besprechung kommen werden, haben wir aus der genannten Überlegung heraus den anaphylaktischen Shock nicht herangezogen, sondern nur das weiter oben geschilderte experimentelle Bronchalasthma des Meerschweinchens, ferner als Modellversuche das Histamin- bzw. Acetylcholinasthma desselben. Einzelne pharmakologische Wirkungen wurden außerdem am überlebenden Organ mit Hilfe des SCHULTZ-DALE-BÁRÁNYschen Uterusversuches oder der Lungendurchströmung geprüft. Die SCHULTZ-DALE-BÁRÁNYsche Versuchsanordnung zeichnet sich gewiß durch eine außerordentliche Spezifizität aus, doch glauben wir im Gegensatz zu URBACH (8), daß diese für die Beurteilung der Versuchsresultate und für ihre Anwendung in der menschlichen Pathologie und Therapie einen Vorteil darstellt (vgl. unsere Ausführungen S. 275f.).

Das therapeutische Problem, das sich bei der Behandlung der Idiosynkrasien ergibt, ist vielseitig. Die Krankheitserscheinungen sind Folgen einer stattgehabten zellständigen Antigen-Antikörperreaktion, wobei die eigentliche Krankheitsursache nicht in der Einwirkung des Antigens, sondern in dem Antikörpergehalt der Zellen zu erblicken ist. Daraus ergibt sich als erstes therapeutisches Problem, ob eine Beseitigung der reagierenden Antikörper möglich ist. Zweitens könnte man anstreben Bedingungen zu schaffen, unter denen die Antigen-Antikörperreaktion vor sich gehen kann, ohne eine Zellreizung zu verursachen. Drittens wäre zu untersuchen, wie allergische Krankheitserscheinungen wirksam coupiert werden können.

Für die Klinik sind selbstverständlich die therapeutischen Probleme noch viel mannigfaltiger, doch sollen an dieser Stelle nur die *experimentellen Grundlagen* der Therapie berührt werden.

Das gesamte Geschehen bei der Anaphylaxie zeichnet sich durch eine hochgradige, aber doch quantitativ begrenzte, Spezifizität aus. Die spezifische Beeinflussung dieses Geschehens erscheint daher als die in allererster Linie gegebene therapeutische Möglichkeit. Diese geht auf Versuche von OTTO, ferner BESREDKA und Mitarbeiter zurück, die, wie weiter oben ausführlich angeführt, zeigen konnten, daß anaphylaktische Versuchstiere, denen eine subletale Dosis des homologen Antigens parenteral zugeführt wurde und die einen Shock überstanden haben, für eine längere Zeit refraktär gegen die Wiedereinführung auch großer Antigendosen werden. Diesen Refraktärzustand nannte BESREDKA Antianaphylaxie und den Vorgang, der zu ihrer Erzeugung führt, Desensibilisierung. Bereits aus den ersten, grundlegenden Versuchen von OTTO und dann noch deutlicher aus den Untersuchungen von BESREDKA, DOERR u. a. ging hervor, daß eine Desensibilisierung nicht nur dann möglich ist, wenn durch die Einverleibung einer größeren Antigenmenge Shock erzeugt wird, sondern vielmehr auch dann, wenn das homologe Antigen in kleinen Dosen, die an sich reaktionslos vertragen werden oder nur leichte Lokalreaktionen verursachen, wiederholt zugeführt wird. Diese Art der „Desensibilisierung" wurde dann vor allem von WIDAL und seiner Schule, und unabhängig von ihm von FREEMAN, für die Therapie der menschlichen allergischen Anfallskrankheiten adaptiert.

Daß die spezifische Desensibilisierung auf Versuche von OTTO, BESREDKA, DOERR u. a. zurückgeht und so letzten Endes auf Erfahrungen, die bei der tierexperimentellen Anaphylaxie gewonnen wurden, basiert, wird in der neueren Literatur häufig außer acht gelassen. Die Entdecker der Antianaphylaxie und der Desensibilisierung haben bereits in ihren ersten Arbeiten zeigen können, daß die Desensibilisierung mit kleinen, einschleichenden Antigendosen auch dann gelingt, wenn das Antigen nicht parenteral, sondern peroral zugeführt wird. Sie wiesen auch darauf hin, daß es sich hierbei um spezifische Vorgänge handelt, obwohl eine gleichsinnige Beeinflussung des anaphylaktischen Zustandes unter Umständen auch mit nicht spezifischen Stoffen möglich ist, wozu aber einerseits immer viel größere Dosen notwendig sind und wobei andererseits nur ein viel unvollständigerer Shockschutz erreicht wird.

Bei Versuchen an z. B. mit Eiklar oder Pferdeserum anaphylaktisch gemachten Meerschweinchen führt eine mehrere Wochen lange Behandlung mit kleinen und allmählich gesteigerten Antigendosen (0,05 steigend bis 0,5 ccm der 10% Antigenlösung) dazu, daß die Einatmung des homologen Antigens in fein zerstäubter Form, die bei gleichschweren, gleichzeitig und mit gleichen Dosen allergisch gemachten Kontrolltieren regelmäßig Asthmaanfall auslöst, ohne Wirkung bleibt. Man kann die Tiere wiederholt exponieren, ohne daß ein Asthmaanfall in Erscheinung tritt. Hört man mit der Behandlung nach Erreichung des eben genannten Effektes auf, so klingt die Schutzwirkung im Laufe von einigen Wochen bis Monaten allmählich ab. Gibt man die Höchstdosis weiter, dann kann man die Schutzwirkung aufrechterhalten.

Wählt man einen anderen Weg und injiziert die eben noch erträgliche Antigendosis intravenös, so kann man nach etwa 2 Stunden nachweisen, daß die Tiere bei dem oben genannten Versuch ebenfalls kein Asthma bekommen. Dieser Schutz klingt aber ziemlich schnell ab. Wir konnten ihn ebenso wie OTTO, BESREDKA u. a. meistens nur etwa 2 Wochen lang vorfinden.

Untersuchten wir das Blut derjenigen Versuchstiere, die durch wiederholte Antigeninjektionen antianaphylaktisch gemacht worden waren, so stellte sich

regelmäßig heraus, daß ihr Blut einen hohen, gegenüber den nicht behandelten Kontrollen erhöhten, Gehalt an anaphylaktischen Antikörpern aufweist. Die Untersuchung des Blutes der durch einmalige Injektion der eben erträglichen Antigenmenge antianaphylaktisch gemachten Tiere ergab ein gegenteiliges Resultat, das passive Präparierungsvermögen des Blutes solcher Tiere war stark herabgesetzt oder vollkommen aufgehoben.

Aus der genannten Feststellung ist zu folgern, daß der Schutz, der in beiden Fällen zustande gekommen war, unterschiedlich bedingt ist. Im erstgenannten Fall wurde der Antikörpergehalt des Blutes durch die Behandlung erhöht, im zweiten vermindert oder zum Verschwinden gebracht. Im letztgenannten Fall erscheint die Annahme berechtigt, daß das Verschwinden der Antikörper das Ausbleiben der Reaktion bei Zufuhr des homologen Antigens verursacht hat. Untersucht man die isolierten Organe (Lunge, Uterus) derart antianaphylaktisch gewordener Tiere, so kann man regelmäßig eine erhebliche Herabsetzung oder völlige Aufhebung der anaphylaktischen Reaktionsfähigkeit feststellen. Dieses Verhalten der Organe in vitro entspricht vollkommen dem Verhalten des lebenden Tieres, bei dem die Reaktion bei Wiederzufuhr des Antigens durch Injektion oder Inhalation ebenfalls ausbleibt. Bei denjenigen Tieren, die durch wiederholte kleine Antigengaben desensibilisiert worden sind, ist nicht nur kein Fehlen, sondern sogar eine Zunahme wenigstens des freien Antikörpergehaltes festzustellen gewesen. Das Ausbleiben der Reaktion in diesen Fällen kann also keineswegs auf das Fehlen von Antikörpern zurückgeführt werden. Untersucht man die isolierten Organe solcher Tiere, so reagieren sie auf kleine, bei Kontrolltieren stets wirksame Antigendosen überhaupt nicht, mit großen Dosen kann es aber gelingen, eine spezifische Reaktion auszulösen. Dies entspricht wiederum den Verhältnissen in vivo, wo auch das fehlende Reaktionsvermögen der Organe nachzuweisen war. Weil u. a. erblickten die Erklärung des Shockschutzes bei so vorbehandelten Tieren gerade in der Vermehrung der freien Antikörper. Sie nahmen an, daß die Antigen-Antikörperreaktion bei der Anwesenheit einer großen humoralen Antikörpermenge sich im Blute abspielt und dadurch die Organe von den Folgen der zellständigen Antigen-Antikörperreaktion verschont bleiben. Diese Erklärung reicht aber zweifellos nicht aus, das Fehlen der anaphylaktischen Reaktion der Organe in vitro und das Ausbleiben der Reaktion bei Inhalation des Antigens in vivo, wobei das Antigen direkt und nicht auf dem Blutwege einwirkt, verständlich zu machen. Diese Lücke kann zunächst nur durch eine Hypothese ausgefüllt werden, die Doerr bereits früher aufgestellt hat. Doerr nimmt an, daß die Reaktivität der Antikörper in den Organen verändert ist, die Antikörper sind nach Doerr „maskiert", so daß sie beim Kontakt mit dem Antigen nicht reagieren. Wir möchten von einer herabgesetzten Disponibilität der zellständigen Antikörper sprechen, da es ja gelingt, durch Vervielfachung der Antigendosis den bestehenden Shockschutz am isolierten Organ zu durchbrechen. Es ist jedenfalls zu berücksichtigen, daß die Erhöhung der Antikörpermenge, besonders auch der freien Antikörper, doch im Sinne von Weil in vivo eine große Rolle spielen kann. Bei dieser Art der spezifischen Behandlung resultiert jedenfalls ein Zustand, der der Immunität näher steht als der durch eine einmalige große Antigeninjektion bedingten Antianaphylaxie.

Die Verhältnisse bei der Desensibilisierung sind, wie aus dem oben gegebenen kurzen Überblick hervorgehen dürfte, keineswegs geklärt. So viel scheint jedenfalls festzustehen,

daß qualitative oder quantitative Veränderungen der Antikörper die ausschlaggebende Rolle spielen und der reagierende Organismus nur eine nebensächliche. Dies geht mit aller Deutlichkeit auch daraus hervor, daß Tiere, die durch eine einmalige große Antigengabe antianaphylaktisch gemacht worden sind, durch die Zuführung von antikörperhaltigem Serum unter den üblichen Bedingungen passiv anaphylaktisch gemacht („resensibilisiert") werden können. Uns scheint es jedoch zweifelhaft, ob man bei der Antianaphylaxie überhaupt das völlige Fehlen von Antikörpern annehmen darf. Die Antianaphylaxie klingt ja allmählich ab und es sind dann im Blut und den Organen wieder Antikörper mit den üblichen Methoden nachzuweisen. Es fragt sich nun, ob es sich in der antianaphylaktischen Periode nicht nur darum handelt, daß die nicht verbrauchten Antikörper sich durch Änderung ihrer physikalischen Beschaffenheit dem Nachweis entziehen, indem sie mit dem homologen Antigen nicht reagieren können. Bei der Desensibilisierung durch wiederholte kleine Dosen würde sich diese Zustandsänderung nur auf die Antikörper der Organe erstrecken, die ja durch die Antigeninjektionen in erster Linie beeinflußt werden. Unter diesem näher nicht zu definierenden Einfluß würden einmal humorale Antikörper mobilisiert und zweitens die zellständigen in den temporär indisponiblen Zustand versetzt (maskiert). Bei der Überrumpelung des allergischen Organismus mit einer größeren Antigendosis würden alle vorhandenen Antikörper zum Teil verbraucht, zum Teil temporär indisponibel. Die beiden Zustände wären also prinzipiell doch gleichartig, ihre Auswirkung aber verschieden, indem bei einem hohen Gehalt an freien Antikörpern die Neutralisation und schnelle Ausscheidung des Antigens gewährleistet wird. So äußert sich der eine Zustand als Unempfindlichkeit und der andere als Immunität. Diese Ansichten über das Wesen der Antianaphylaxie und der Desensibilisierung erfuhren jüngst durch Experimente von MORRIS eine wesentliche Stütze. MORRIS konnte nachweisen, daß die Anaphylaxie und die Immunität bei mit Antipneumokokkenserum passiv anaphylaktisch gemachten Meerschweinchen verschiedene Äußerungsformen ein und derselben Antigen-Antikörperreaktion sind. Erzeugt man nun bei solchen Tieren durch Zuführung des spezifischen Kohlehydratantigens eine Antianaphylaxie, so bleibt der Infektionsschutz (d. h. die Immunität) auch in der antianaphylaktischen Periode bestehen. Somit kann die Antianaphylaxie nur auf Änderungen der Antikörper beruhen. So lange der nähere Mechanismus dieser Zustände nicht aufgeklärt ist, dürften unseres Erachtens neue Namengebungen, wie Deallergisierung usw. [URBACH und WOLFRAM (7, 8)] wenig Berechtigung haben, da ja z. B. der allergische Zustand spontan wiederkehrt und nicht aufgehoben, sondern nur verändert ist. Der allergische Zustand wird durch die Anwesenheit der Antikörper charakterisiert und nicht durch ihren Zustand. Freilich sind alle diese Erwägungen mehr oder weniger hypothetischer Natur, doch glauben wir, daß man sich damit begnügen sollte, Tatsachen zu registrieren und sie, wenn es ungezwungen möglich ist, miteinander in Beziehung zu bringen.

Für die menschliche Therapie eignet sich die Behandlung mit einer gerade nicht tödlichen Shockdosis selbstverständlich nicht. Die andere Methode, die, wie erwähnt, durch WIDAL, ferner FREEMAN eingeführt wurde, die Behandlung mit langsam gesteigerten kleinen Antigendosen, zeitigt nach einstimmiger Meinung führender Kliniker [BERGER und HANSEN, ALEXANDER (1), BRAY, COCA, COOKE, KÄMMERER, ADELSBERGER, PASTEUR VALLERY-RADOT, HARLEY (3) u. a.] ausgezeichnete Erfolge, wenn einige Bedingungen erfüllt werden können. Diese sind: 1. Es müssen *alle* Antigene, die beim Einzelfall verantwortlich sind, bekannt und zur Behandlung herangezogen werden. 2. Die Behandlung muß lange und intensiv genug durchgeführt werden (Schemata s. in den eben zitierten klinischen Arbeiten, besonders bei BERGER und HANSEN, ferner HANSEN). 3. Die Behandlung mit Antigenserien muß einigemal wiederholt oder die erreichte Höchstdosis eine längere Zeit hindurch gegeben werden. 4. Es dürfen bei der Erfolgsbeurteilung die irreparablen anatomischen Veränderungen (z. B. Emphysem und chronische Bronchitis bei Asthma), die die Krankheit bereits gesetzt hat, nicht außer acht gelassen werden. Ihr Weiterbestehen nach einer erfolgreichen Desensibilisierung ist selbstverständlich, sie erfordern eine andere,

symptomatische Behandlung (physikalische Therapie usw.). Wir geben HANSEN darin vollkommen Recht, daß durch die Nichtberücksichtigung dieser vier Bedingungen die meisten Mißerfolge bei der spezifischen Therapie entstehen. Berücksichtigt man die notwendigen Kautelen, so ist der Heilerfolg in erster Linie davon abhängig, wie weit sie in den Einzelfällen zu erfüllen sind. Das Auffinden aller ursächlich beteiligten Allergene ist bei Asthma, Urticaria, Ekzem oft sehr schwierig, ja unmöglich. Bei Pollenallergie sind die Verhältnisse diesbezüglich am günstigsten und darum die Heilerfolge die besten [vgl. HANSEN, ALEXANDER, ADELSBERGER und MUNTER (6), COLMES, über einzelne zu berücksichtigende Umstände außerdem BALYEAT, STEMEN und TAFT, BAAGOE, BROWN, MILFORD und COCA, BENSON, STEVENS, HAAG u. a.]. Jedenfalls ist es unzweifelhaft, daß alle Arten der allergischen Anfallskrankheiten (Idiosynkrasien) einer spezifischen desensibilisierenden Behandlung zugänglich sind. Das Antigen (die Antigene) wird man dabei je nach Art des Falles und nach Art des Antigens bzw. Extraktes parenteral oder enteral, z. B. nach COOKE in Form von Pillen, verabreichen. Im allgemeinen wird anzustreben sein, die Einzeldosen so abzustufen, daß keine allergischen Erscheinungen ausgelöst werden. Steht genügend Zeit zur Verfügung, so wird man die Einzeldosen in etwa 3—7tägigen Abständen geben, besteht aber Anlaß, die Desensibilisierung zu beschleunigen, so kann man die Einzeldosen in 1—2stündlichem Abstand subcutan einspritzen und so sehr hohe Dosen und klinische Symptomfreiheit bei der Exposition innerhalb von 1—2 Tagen erreichen (vgl. FREEMAN, HANSEN u. a.). Wir haben in der Pollensaison mit der letztgenannten Art der desensibilisierenden Behandlung (Rush-Desensibilisierung) sehr gute Erfahrungen gemacht.

Bei der peroralen Verabreichung des Antigens soll nach URBACH, ferner URBACH und KITAMURA, die Zuführung von fermentativ abgebauten Antigenen, in Form der sog. Propeptane, eine Sonderstellung zukommen. Die Propeptane sind nach URBACH spezifische Abbauprodukte der einzelnen Eiweißantigene. Führt man kleine Mengen des homologen Propeptans peroral zu, so werden bereits nach einer kurzen Zeit große Dosen des Vollantigens reaktionslos vertragen. W. JADASSOHN und SCHAAF (8, 9) haben darauf hingewiesen, daß zwischen Propeptan und dem homologen Eiweißkörper keine solche immunologische Beziehung mehr besteht, daß die Bezeichnung der Propeptane als artspezifisch gerechtfertigt wäre und daß die Erfolge der Propeptantherapie (von URBACH als „spezifische skeptophylaktische Therapie" bezeichnet) demnach nicht als spezifischer Desensibilisierungseffekt angesehen werden können. In den Versuchen von W. JADASSOHN und SCHAAF war es z. B. nicht möglich das isolierte Uterushorn eiklarallergischer Meerschweinchen durch die Einwirkung von Eipropeptan gegen eine nachfolgende Eiklarwirkung spezifisch zu desensibilisieren. URBACH und KITAMURA führen demgegenüber an, daß der SCHULTZ-DALE-Versuch am isolierten Uterus für die Entscheidung solcher Fragen nicht geeignet sei, da die Ausschläge für klinische Begriffe zu spezifisch seien. Am lebenden Tier gelingt die Verhütung des Shockes durch Vorgaben des homologen Propeptans. Uns scheint die Beweisführung von W. JADASSOHN und SCHAAF überzeugend zu sein. Ein spezifischer Effekt müßte sich am isolierten Uterushorn nachweisen lassen. Am ganzen Tier spielen so viele unspezifische Faktoren mit, daß wohl eine Beurteilung der klinischen Brauchbarkeit der Methode möglich ist, nicht aber eine Entscheidung über ihre Spezifizität. URBACH und KITAMURA konnten auch mit gereinigten und zu SCHULTZ-DALE-Versuchen darum besonders geeigneten Propeptanen keine Desensibilisierung gegen das Vollantigen bewirken, so daß auch aus ihren Versuchen hervorgeht, daß die Propeptanwirkung im Sinne von W. JADASSOHN als eine unspezifische aufzufassen ist, wodurch die klinische Brauchbarkeit der Propeptantherapie, über die wir keine eigene Erfahrung besitzen, nicht beeinträchtigt werden muß. Es würde sich nur fragen, ob man wirklich „artspezifische Propeptane" gebrauchen muß, um den Effekt zu erzielen. Mit einfachen (d. h. nicht spezifischen) Peptonvorgaben hat bereits WIDAL gute therapeutische Erfolge bei Nahrungsmittelallergien erzielen können. Gegen

die Spezifizität der „Propeptane" sprechen auch Versuche, deren Ergebnisse von URBACH (2a) jüngst veröffentlicht wurden. URBACH (2a) verabreicht zur Behandlung des Heuschnupfens durch Pepsin-Salzsäure oder Papain bis zu einem gewissen Grad verdautes *Samen*eiweiß, das mit Polleneiweiß biologisch verwandt und gleichwertig sein soll. Im SCHULTZ-DALE-Versuch erweisen sich diese Samenpropeptane von dem homologen Polleneiweiß verschieden, was URBACH (2a) darauf zurückführen will, daß „diese Versuchsanordnung nur zur *chemischen Identifizierung* von Eiweißkörpern verwendbar ist, nicht hingegen zur Feststellung ihrer biologischen Verwandtschaft". Letztere tritt nach URBACH (2a) darin zutage, daß man bei pollenallergischen Tieren mit dem homologen Samenpropeptan den anaphylaktischen Shock auslösen bzw. durch eine „skeptophylaktische" Vorgabe des Propeptans die Auslösung des Shockes durch Pollen verhindern kann. Auslösung und Shockverhütung gelingen aber nach URBACH (2a) nicht nur mit dem homologen, sondern auch mit einer Reihe von anderen Samenpropeptanen, so daß URBACH (2a) eine „Gruppenspezifität" annimmt. Merkwürdigerweise besitzen alle diese Eigenschaften nur die „angedauten" Samenpräparate, native Samenextrakte hingegen nicht. Eine endgültige Stellungnahme zu diesen Ergebnissen wird erst auf Grund experimenteller Untersuchungen möglich sein. Es ist ein völlig neuartiger Befund, daß eine „biologische Verwandtschaft" zwischen zwei Eiweißkörpern (z. B. Pollen- und Sameneiweiß) erst dann nachweisbar wird, wenn der eine Eiweißkörper (im vorliegenden Fall Sameneiweiß) peptisch abgebaut wird. Die peptische Verdauung hat nach der bisherigen Erfahrung (vgl. z. B. PICK und SILBERSTEIN, WELLS, ferner die jüngsten Untersuchungen von P. W. SCHMIDT) eine die Antigenspezifizität vernichtende Wirkung. Pollen- und Sameneiweiß in nativer Form sind miteinander nach PRAUSNITZ (1), FARMER-LOEB und auch nach der Feststellung von URBACH (2a) selbst, biologisch nicht verwandt. Hierbei soll also der peptische Abbau eine neue Spezifizität bedingen, die sich sogar auf fremde Substrate erstrecke und außerdem mit einem nativen Eiweißkörper übereinstimme! Im vorhergehenden haben wir aufzeigen können, daß die Antigenspezifizität von der chemischen Struktur und Konfiguration abhängig ist (P. EHRLICH, LANDSTEINER u. a.). Was sich im Tierversuch als „biologische Antigenverwandtschaft" äußert, ist Ausdruck einer wenigstens partiellen chemischen und strukturchemischen Identität. Unseres Erachtens liegt kein Grund dafür vor, zwischen „chemischer" und „biologischer" Verwandtschaft der Eiweißantigene unterscheiden zu wollen. Erweisen sich zwei Antigene im SCHULTZ-DALE-Versuch als verschieden, in Versuchen am ganzen Tier oder beim Menschen aber als verwandt, so ist es unseres Erachtens naheliegend, die Ursache in der Komplexität der Vorgänge im intakten Organismus zu suchen und an sekundäre, von der Verwandtschaft oder Verschiedenheit der Antigene unabhängige Prozesse zu denken.

Mit besonderen Methoden gelingt es, die physikalische Struktur von Eiweißantigenen so zu verändern, daß sie bei Beibehaltung ihrer Artspezifizität keine sinnfälligen Reaktionen mit den korrespondierenden Antikörpern mehr geben (Ausbleiben der Präcipitation bzw. der anaphylaktischen Störung trotz Vorsichgehen der Antigen-Antikörperbindung). Als solche Methoden sind zu nennen: Die Ultraviolettbestrahlung des Antigens [DOERR und MOLDOVAN (12), FRIEDBERGER und SCIMONE (2), KAMEKURA, BENTIVOGLIO, WELCH (1), WELCH und MEGRAIL (2), HASSKÓ, GÄRTNER sowie KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (5)], ferner die Formolisierung des Antigens [OTTO (5)]. KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (5) konnten dabei zeigen, daß die Wirkung der Ultraviolettbestrahlung auf ein Eiweißantigen, die in Aufhebung der shockauslösenden, bei Erhaltung der artspezifisch-desensibilisierenden Fähigkeit besteht, gerade in der SCHULTZ-DALE-BÁRÁNYschen Versuchsanordnung besonders eindeutig zu demonstrieren ist. DOERR und MOLDOVAN (12) heben die Eignung der Präcipitationsreaktion zu ähnlichen Versuchen hervor. KNEPPER (4) konnte jüngst die Befunde von KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (5) bestätigen. Er meint, daß das Ultraviolettlicht durch die Verschiebung der Reaktion des Antigens in die alkalische Richtung wirksam ist [vgl. dazu KNEPPER (3)]. Vielleicht wird die Heranziehung dieser Methoden auch in der strittigen Frage der Artspezifizität der Propeptane Aufklärung bringen können. Es wäre zu versuchen, ob bei der Behandlung von allergischen Krankheiten formolisierte oder ultraviolettbestrahlte Antigene mit Vorteil verwendet werden könnten.

Hier seien noch die interessanten Untersuchungen von ORIEL erwähnt, der nach allergischen Anfällen aus dem Urin von Patienten eine eiweißartige Fraktion, die sog. Proteose (oder P-Substanz), isolieren und nachweisen konnte, daß sie spezifische Antigeneigenschaften besitzt. ORIEL empfiehlt die Behandlung mit Proteose als spezifische

Desensibilisierungstherapie in solchen Fällen, bei denen das spezifische Antigen nicht gefunden und in reiner Form angewandt werden kann. Er erzielte ermutigende Erfolge mit dieser Therapie. R. BÁRÁNY und wir haben Gelegenheit gehabt, uns in einer Reihe von Fällen mit allergischen Krankheiten von der Spezifizität und von der therapeutischen Wirkung der Proteose zu überzeugen. URBACH (2) berichtet auch über günstige Erfahrungen, ebenso eine Reihe von französischen Autoren [CHARPY; GATÉ und Mitarbeiter (1—2), SABY und PAUPARD, SABY und RAIMOND, ferner SAVY und THIERS].

Eine Steigerung des Antikörpergehalts, also eine Beeinflussung im Sinne der Immunisierung, kann auch durch unspezifische Beeinflussung erreicht werden. Nach WEICHARDT (2) besteht das Wesen der „unspezifischen Therapie", mit physikalischen und chemischen Mitteln in optimaler Dosierung, in der Entstehung aktivierender, intermediärer Spaltprodukte, die auf den gesamten Organismus eine leistungssteigernde Wirkung („Protoplasmaaktivierung") ausüben. Ist der Organismus allergisch, so äußert sich die Leistungssteigerung unter anderem in der vermehrten Bildung von spezifischen Antikörpern, also in einer unspezifisch induzierten, spezifischen Immunisierung, was bei allergischen Krankheiten eine hervorragende therapeutische Wirkung haben kann. Da WEICHARDT (2) vor kurzem an dieser Stelle die Grundlagen und Methoden der unspezifischen Therapie erschöpfend dargestellt hat, können wir uns damit begnügen, anzuführen, daß bei der Behandlung von allergischen Krankheiten von den physikalischen Methoden in erster Linie Bäder und Quarzlampenbestrahlung, von den chemischen Eigenblut-, Detoxin- (WEICHARDT), Tuberkulin- (STORM VAN LEEUWEN), Milch-, Fremdblut-, Pepton- usw. Injektionen in Frage kommen. Wir selbst haben von den genannten Methoden nur die Eigenblutbehandlung angewandt und von ihr bei vorsichtiger Dosierung (0,5 ccm frisch entnommenes Blut direkt intramuskulär eingespritzt als erste Injektion, dann von Injektion zu Injektion langsam bis 5—10,0 ccm steigern und die Höchstdosis etwa 2—3 Monate lang wöchentlich wiederholen) gute Erfolge bei hartnäckigen Fällen von Ekzem, Erythema exsudativum multiforme recidiv., Urticaria und QUINCKE-Ödem und seltener bei Asthma gesehen.

Im Tierversuch konnten KELLAWAY und COWELL eine eigenartige Behandlungsmethode demonstrieren. Sie injizierten anaphylaktischen Meerschweinchen 2—3 ccm Meerschweinchenserum intravenös. 1 Stunde später konnten sie die mehrfache tödliche Dosis des homologen Antigens intravenös einspritzen, ohne daß Shockerscheinungen aufgetreten wären. In diesem Zeitpunkt war die Reaktivität der isolierten Organe der so behandelten Tiere gegen das homologe Antigen ebenfalls aufgehoben (negativer SCHULTZ-DALE-Versuch), ebenso auch das Vermögen des Serums, die Anaphylaxie passiv zu übertragen. Nach etwa 24 Stunden klingt diese Wirkung ab und die Tiere sind wieder anaphylaktisch. Hierbei kann es sich nur um eine Beeinflussung der Antikörper handeln, vielleicht im Sinne der „Maskierung" bzw. der Abschwächung der Disponibilität. Wir sind damit beschäftigt, dieses Phänomen, das Auslöschphänomen genannt wird, näher zu untersuchen. Wir glauben, daß hierbei einerseits Beziehungen zu der Eigenbluttherapie, andererseits auch solche zu der spezifischen Therapie bestehen.

Durch spezifische und unspezifische Maßnahmen ist gewiß ein erheblicher Teil der idiosynkrasischen Patienten günstig zu beeinflussen. Doch bleiben einerseits Fälle übrig, bei denen diese Behandlungsmaßnahmen nicht durchgeführt werden können bzw. versagen und andererseits solche, bei denen die Behandlung nicht ausreicht. Bei diesen Fällen muß man, wie eingangs erwähnt, danach streben, Bedingungen zu schaffen, unter denen bei gelegentlicher Exposition die Antigen-Antikörperreaktion vor sich gehen kann, ohne daß anaphylaktische Störungen auftreten. Dies ist durch pharmakologische Beeinflussung möglich.

Wir haben bei der Besprechung unserer Untersuchungen über das experimentelle Asthma bereits angeführt, daß durch Bellafolin (Bellafolin ist das von STOLL dargestellte Gesamtalkaloid der Folia belladonnae und besitzt die doppelte „therapeutische Breite" wie Atropin) bei spezifischer Exposition die anaphylaktischen Erscheinungen hintangehalten werden können. Bei der speziellen von uns angewendeten Versuchsanordnung kann diese Wirkung durch die spasmolytische und sekretionshemmende, ferner durch die vegetative Wirkung des Präparates erklärt werden.

Diese Versuche stehen mit den Erfahrungen bei der Behandlung des Asthmas und der Urticaria, ferner mit Versuchen an überlebenden Organen von BAEHR und PICK u. a. gut in Einklang.

Näher beschäftigten wir uns mit der Calciumtherapie. Theoretisch war die Anwendung von Calcium bei allergischen Krankheiten dadurch begründet, daß die anaphylaktischen Erscheinungen, wie erinnerlich, letzten Endes eine Kombination von Kontraktionen glattmuskeliger Organe und entzündlicher Erscheinungen darstellen und von Calcium bekannt ist (ROTHLIN u. a.), daß es bei entsprechender Dosierung beide Vorgänge zu hemmen vermag. Dazu kommt noch, daß SCHITTENHELM, ERHARDT und WARNAT im Blute anaphylaktischer Tiere eine starke Vermehrung des zum Calcium antagonistischen Kaliums nachweisen konnten, was von ZECHNALL, ferner ZIMMERMAN bestätigt werden konnte. (Hierzu ist zu bemerken, daß die zahlenmäßigen Angaben in den genannten Arbeiten wahrscheinlich einen zu hohen Kaliumgehalt anzeigen [vgl. KALLÓS-DEFFNER], so daß die absoluten Werte nicht ohne weiteres Geltung haben.)

Wie wir bereits angeführt haben, gelang es uns bei anaphylaktischen Meerschweinchen mit Calciumbehandlung (wir verwendeten 10% Calcium-Sandoz-Lösung, die ohne Gewebsschaden subcutan oder intraperitoneal injiziert werden kann) die asthmatischen Anfälle, die bei Einatmung des homologen Antigens ohne Calciumschutz immer aufgetreten sind, zu hemmen, so daß bei den Tieren die klinischen, röntgenologischen, elektrokardiographischen und histologischen Zeichen des Asthmas ausgeblieben sind. Darüber hinaus konnten wir im SCHULTZ-DALE-BÁRÁNYschen Versuch am überlebenden isolierten Uterus nachweisen, daß der Zusatz von Calcium zu der Badeflüssigkeit die spezifische Kontraktion der Uterushörner zu hemmen vermag, wobei aber die Antigen-Antikörperreaktion ungestört vor sich gehen kann [KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (4)]. Wenn wir anaphylaktische Meerschweinchen in 4stündigen Abständen 2mal 5 ccm Calcium-Sandoz- (10%) Lösung einspritzten und 4 Stunden nach der zweiten Injektion den Uterus oder die Lunge isolierten, so blieb die Reaktion des überlebenden Organs auf Zusatz des homologen Antigens vollkommen aus. Diese Versuche stimmen vollkommen mit den Ergebnissen von ROTHLIN (3) überein.

Um das Versuchsresultat weiter zu sichern, verfuhren wir in einer Reihe von Versuchen derart, daß wir das eine Uterushorn anaphylaktischer Meerschweinchen in leichter Äthernarkose steril entnahmen und dann die Bauchhöhle durch Etagennaht verschlossen. Das entnommene Uterushorn wurde sofort in zwei Hälften geteilt und nach SCHULTZ-DALE-BÁRÁNY geprüft. Dabei ergab sich, daß der Zusatz des homologen Antigens in sehr kleinen Mengen eine starke tonische Kontraktion auslöste. Das Tier wurde nach Erwachen mit Calciumgluconat-lactobionat in der obengenannten Weise behandelt und nach 8 Stunden das zweite Uterushorn entnommen. Dieses erwies sich bei der Prüfung als refraktär gegen das Antigen. Durch Kontrollversuche wurde sichergestellt, daß die Operation und Narkose allein oder kombiniert mit Einspritzungen von Kochsalzlösung, die Reaktivität des zweiten Uterushornes nicht beeinflußte. Bei diesen Versuchen handelt es sich nicht um Beeinflussung

der Antikörper, da, wie erwähnt, die Antigen-Antikörperreaktion (spezifische Desensibilisierung in vitro und in vivo) auch unter Calciumschutz ungestört vor sich geht. Es muß sich um eine Beeinflussung der reagierenden Zellen selbst handeln, was auch daraus hervorgeht, daß Calcium imstande ist, eine bereits bestehende anaphylaktische Kontraktion des isolierten Uterushornes sofort zur Erschlaffung zu bringen. Die Verhältnisse sollen durch die Wiedergabe von zwei Kurven aus unserer Originalarbeit [KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER (4)] veranschaulicht werden. Die Kurven stammen aus einem Versuch mit Uterushornstücken eines pferdeserumallergischen Meerschweinchens.

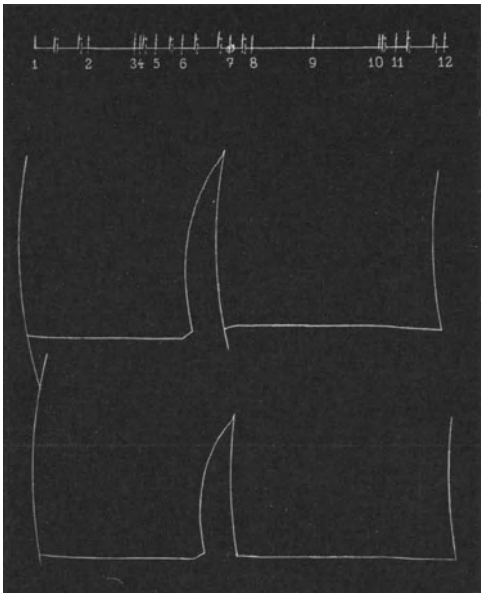


Abb. 7.

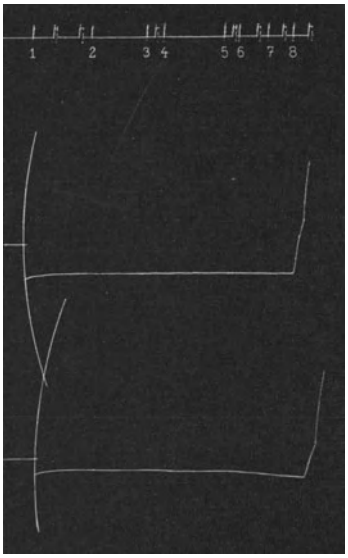


Abb. 8.

Abb. 7. Kymographionaufnahme. Tier Nr. 66, I. Hornpaar. Zeichenerklärung: 1. Gleichheitslinien, orientieren über die Lage der 3 Schreibhebel (Zeit und Signal, Horn 1 und Horn 2) zueinander. 2.—3. 15 Minuten Calcium-Tyrode, bei 4. Zusatz von 0,1 ccm Pfe.S., keine Kontraktion. Sofortige Waschung mit Normal-Tyrode bei 5. Bei 6. Zusatz von 0,1 ccm Pfe.S., maximale koinzidierende Kontraktion, die auf Zusatz von Calcium-*Sandoz* (7.) sofort erschlafft. Bei 8. Waschung. 8.—9. Calcium-Tyrode 15 Minuten lang. 9. Zusatz von 0,1 ccm Pfe.S. in Calciumgegenwart, keine Kontraktion. Einwirkung des Serums bis 10. (30 Minuten). Bei 10. Waschung, Übergang zu Normal-Tyrode. Bei 11. Zusatz von 0,1 ccm Pfe.S., keine Wirkung, da desensibilisiert. Bei 12. Histaminzusatz, prompte Kontraktion (Lebensbeweis).

Abb. 8. Kymographionaufnahme. Tier 66, II. Hornpaar. Zeichenerklärung: 1. Gleichheitslinien. 2. bis 3. 15 Minuten Calcium-Tyrode. Bei 4. Zusatz von 0,1 ccm Pfe.S. in Gegenwart von Calcium. Es kommt zu keiner Kontraktion, das Serum wirkt 30 Minuten lang ein (5.). Bei 6. Waschung mit Normal-Tyrode. Bei 7. Zusatz von 0,1 ccm Pfe.S. ohne Reaktion (desensibilisiert, ohne vorangehende Kontraktion). Bei 8. Histaminzusatz, prompte Kontraktion (Lebensbeweis).

Aus den obengenannten Versuchen dürfte es klar hervorgehen, daß das Calcium ein zuverlässiges Prophylaktikum anaphylaktischer Anfälle ist. Bei der Benutzung in der menschlichen Therapie sind gewisse Umstände zu beachten. In unseren Versuchen war es möglich, die spezifische Exposition gerade auf der Höhe der Calciumwirkung vorzunehmen. Beim Menschen wird man dafür sorgen müssen, daß eine möglichst lang dauernde und intensive Calciumwirkung gewährleistet wird, damit die natürliche Exposition noch unter günstigen Bedingungen eintrifft. Dies wird nur durch hohe Calciumdosen, die intravenös, intramuskulär und peroral zu verabreichen sind, zu erreichen sein. Die Erfahrungen der Anfallsprophylaxe sind besonders bei Urticaria und Asthma günstig (vgl. KAYSER, SCHITTENHELM, LEITNER, E. UNDRITZ, KÄMMERER u. a.). Aus dem

experimentellen Ergebnis, daß durch Calciumzusatz eine bereits bestehende anaphylaktische Uteruskontraktion zur Erschlaffung gebracht werden kann, ferner aus den pharmakologischen Untersuchungen von RITTMAN an isolierten menschlichen Bronchalmuskelstücken, konnte gefolgert werden, daß das Calcium auch zur Coupierung bestehender anaphylaktischer Anfälle mit Erfolg herangezogen werden kann. Die tägliche klinische Erfahrung hat ja das besonders bei Urticaria und Dermatitis vielfach bestätigt. Wir konnten bei unseren asthmatischen Meerschweinchen durch intravenöse Einbringung von Calcium-Sandoz eine prompte therapeutische Wirkung erzielen. Diese Wirkung ist eine zweifache: Erschlaffung der glatten Muskulatur und Hemmung der Sekretion. Im Asthmaanfall des Menschen dürfte in erster Linie die Sekretion zu bekämpfen sein, da nach den neuesten pathologischen Untersuchungen der Asthmatod immer durch Verstopfung der Bronchen durch Schleimpfröpfe eintritt und der Muskelkrampf nur eine nebensächlichere Rolle spielt. Im Asthmaanfall kann das Calcium noch eine günstige Wirkung ausüben. Nach unseren Untersuchungen am Meerschweinchen und nach HOCHREINs Untersuchungen am Menschen muß man beim Asthma immer mit einer Verschlechterung der Durchblutung des Herzens rechnen. HOCHREIN ist sogar geneigt, einen zeitlichen und vielleicht über den Vagus einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Eosinophilie und Störungen der Herztätigkeit anzunehmen. HOCHREIN hat nun bei so zustande gekommenen anginösen Zuständen gerade die Calciumtherapie angewandt und schreibt darüber (S. 86, vgl. auch S. 180 seines Buches):

„Die Calciumtherapie hat bei Kreislauferkrankungen durch Einführung eines wenig toxischen Salzes, des gluconsauren Calciums (SANDOZ), eine größere Verbreitung erfahren. Bei intravenöser Darreichung verursacht Calcium eine starke Mehrdurchblutung des Herzens, die nach beiderseitiger Durchschneidung des Vagosympathicus in noch höherem Maße eintritt. Häufig beobachtet man nach Calcium eine kurz dauernde Arteriendrucksenkung, der ein geringer Druckanstieg und eine mäßige Pulsverlangsamung und eine Mehrdurchblutung der Lunge folgt. Nachdem auch MANCKE und K. SATO am LANGENDORFFschen Herzen bereits eine bessere Durchblutung nach Calcium beobachtet hatten, ist wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß Calcium eine direkte dilatatorische Wirkung auf die Coronargefäße besitzt."

Besonders eindrucksvoll äußert sich die gefäßabdichtende und sekretionshemmende Calciumwirkung bei Versuchen an Kaninchen mit intravenöser Einspritzung von warm gesättigter Kochsalzlösung (LASCH und ROLLER) oder von großen Adrenalindosen (LUISADA). In beiden Fällen tritt, wie wir uns davon vielfach überzeugen konnten, momentan ein schweres, oft in wenigen Minuten zum Tode führendes Lungenödem auf. Dieses kann durch eine kurz vorher oder unmittelbar nach der Salz- bzw. Adrenalineinspritzung verabreichte intravenöse Calciumgabe verhindert bzw. aufgehoben werden. Ebenso eindrucksvolle Wirkungen sieht man auch im Lungendurchströmungsversuch. Hierbei kann man sich auch davon überzeugen, daß durch Calcium die Wirkung von bronchokonstriktorisch oder entzündungserregend wirkenden Giften gleich gut prophylaktisch oder therapeutisch beeinflußt werden kann.

Selbstverständlich kann man auch bei allergischen Anfällen anderer Art mit einer günstigen Calciumwirkung rechnen. So bei allergischen Ekzemen, Dermatitiden, Darmerkrankungen und Blasentenesmen (vgl. LEITNER, UNDRITZ, LITZNER usw.) und besonders bei Anfällen von QUINCKE-Ödem.

Zum Coupieren anaphylaktischer Anfälle kann sowohl im Experiment als auch therapeutisch mit Erfolg Adrenalin herangezogen werden. Die Adrenalin

therapie idiosynkrasischer Anfälle ist so bekannt und verbreitet (vgl. z.B. BRAY, KÄMMERER, URBACH usw.), daß wir uns hier kurz fassen können. Wir möchten nur darauf hinweisen, daß die experimentelle Erfahrung dagegen spricht, Adrenalin oder adrenalinähnliche Präparate häufig oder dauernd anzuwenden. Erstens können Gefäßschädigungen direkt infolge der Adrenalineinwirkung entstehen und zweitens ist es nach KNEPPER im Tierexperiment ein regelmäßiges Vorkommnis, daß bei allergischen Tieren Adrenalineinspritzungen die Entstehung allergisch bedingter Gefäßkrankheiten (insbesondere der Lungen- und Coronargefäße) veranlassen. Auf diese Gefahrsmomente wurde beim Menschen unseres Erachtens bis jetzt nicht genügend geachtet (vgl. auch FRANZ). Aus den Untersuchungen von PEDDEN, TAINTER und CAMERON, die von CAMERON und TAINTER ergänzt wurden, bei Hunden und an der isolierten Meerschweinchenlunge geht es mit aller Deutlichkeit hervor, daß Atropin prophylaktisch und therapeutisch eine ebenso starke bronchodilatatorische Wirkung besitzt, wie die von den Autoren erprobten Präparate der Adrenalinreihe. Wir können diese Befunde dahingehend ergänzen, daß sowohl beim Meerschweinchenasthma als auch bei der Durchströmung der isolierten Meerschweinchenlunge die geringere Toxizität und die dadurch bedingte größere therapeutische Breite des von uns angewandten Präparates Bellafolin die günstige Atropinwirkung noch deutlicher hervortreten läßt. Auf Grund von pathologischen Untersuchungen weist jüngst auch VESTERDAL-JØRGENSEN (1, 2) darauf hin, daß die Anwendung von Adrenalin nur in der ersten Phase eines Asthmaanfalles gerechtfertigt werden kann, nämlich so lange als das Bild vom Bronchalkrampf beherrscht wird. Atropin hat aber auch eine sehr ausgeprägte sekretionshemmende Wirkung, so daß seine Anwendung auch in den späteren Phasen indiziert erscheint.

BAEHR und PICK konnten bei der Behebung des durch Pepton verursachten Bronchalkrampfes an der isolierten Meerschweinchenlunge die Überlegenheit des Atropins insofern klar herausstellen, als nach Atropinanwendung die erneute Peptoneinwirkung eine längere Zeit hindurch ohne Erfolg geblieben ist. — Bei idiosynkrasischen Krankheiten wurde über die Anwendung von Atropinpräparaten mehrfach Günstiges berichtet, so z. B. über das auch in unseren Versuchen verwandte Bellafolin von W. LÖFFLER u. a. Bei Urticaria, QUINCKE-Ödem und Ekzem kommt die juckstillende Eigenschaft der Atropinpräparate ebenfalls günstig zur Geltung.

Von anderen, mehrfach zur Behandlung von allergischen Anfallskrankheiten empfohlenen Medikamenten sei noch angeführt, daß nach den einwandfreien Untersuchungen von BRADLEY und DRAYSTEDT, F. KLOPSTOCK, ferner REED, dem Heparin keine antianaphylaktische Wirkung zugeschrieben werden kann. WOLFRAM und ZWERMER berichteten darüber, daß eine einmalige Injektion von 3 ccm Cortin intramuskulär Meerschweinchen einen lang dauernden und effektiven Schutz gegen den anaphylaktischen und Histaminshock verleihen könne. Diese Angaben sind noch nicht nachgeprüft. Die von HOCHWALD (1, 2, 3) beobachtete shockverhütende Wirkung des C-Vitamins (Ascorbinsäure) konnte auf die stark reduzierende Wirkung dieses Stoffes zurückgeführt werden. Nach HOCHWALD (2, 3) zeigen auch andere, stark reduzierende Substanzen, wie Glutathion, Cystein und Natriumthiosulfat eine shockverhütende Wirkung bei allergischen Menschen oder Versuchstieren. Die Antigen-Antikörperreaktion findet bei Verwendung von C-Vitamin oder den anderen genannten Substanzen zur Shockverhütung statt, die klinischen Symptome des anaphylaktischen Shockes bleiben aber aus. Der Histaminshock läßt sich durch diese Substanzen nicht beeinflussen. Die Befunde von HOCHWALD wurden jüngst durch SOLOMONICA bestätigt.

Über das neueste Präparat, das Torantil, haben wir weiter oben bereits berichtet und darauf hingewiesen, daß die therapeutische Anwendung dieser Histaminase theoretisch nicht begründet erscheint. Hinzu kommt noch eine Beobachtung von SCHEEF, nach welcher bei einem Patienten 20 Minuten nach einer vorschriftsmäßig vorgenommenen Torantilinjektion

Urticaria, Gesichtsödem, heftige Conjunctivitis, Atemnot und kleiner, beschleunigter Puls, alles in allem deutliche Symptome eines akuten anaphylaktischen Anfalles, der durch das Torantil hervorgerufen wurde, aufgetreten sind. Das Torantil enthält tierisches Eiweiß und es liegt nahe, daß bei Patienten, die gerade gegen die betreffende Eiweißart allergisch sind, unerwünschte Nebenerscheinungen auftreten können. Es ist nicht bekannt, von welcher Tierart das Torantil gewonnen wird; eine Auskunft hierüber wurde uns von der herstellenden Firma versagt. Diese Umstände stellen die antianaphylaktische Wirkung und die Anwendbarkeit dieses Präparates noch mehr in Frage.

Wir möchten nicht verfehlen auch an dieser Stelle darauf hinzuweisen, daß in der klinischen Therapie sehr oft als Hauptfaktor die Vermeidung eines weiteren Kontaktes mit dem ursächlich verantwortlichen Antigen in Frage kommt. Jedoch erscheint es uns unnötig, diese Möglichkeit hier eingehender zu diskutieren, stellt sie doch eine Selbstverständlichkeit dar.

Zusammenfassend ergibt sich, daß bei der Therapie der allergischen Krankheiten den immunbiologisch begründeten Behandlungsmethoden, nämlich der sog. spezifischen Desensibilisierungsbehandlung mit häufig wiederholten, langsam in der Menge gesteigerten Antigengaben und der unspezifischen Beeinflussung der spezifischen Immunisierung nach WEICHARDT eine ausschlaggebende Rolle zukommt. Es muß aber auch der pharmakologischen Behandlung eine wichtige Rolle zugeschrieben werden. Aus unseren experimentellen Erfahrungen ergab sich insbesondere die Rationalität und Effektivität der Behandlung allergischer Anfallskrankheiten mit Calcium- und Atropinpräparaten. In gewissen akuten Zuständen ist auch die Anwendung von Adrenalin und ähnlichen Präparaten angebracht.

Eine sichere Erklärung der Wirkung der sog. desensibilisierenden Behandlungsmethoden kann derzeit nicht gegeben werden. Alle bisher bekannten Tatsachen sprechen dafür, daß das Entscheidende bei diesen die quantitative und qualitative Beeinflussung der spezifischen Antikörper sein muß. Unter diesem Gesichtspunkt lassen sich die Effekte der verschiedenen Behandlungsmaßnahmen gemeinsam erklären. Die aufgezählten pharmakologischen Beeinflussungen betreffen die reagierenden Zellen selbst. Daraus ergibt sich ohne weiteres, daß eine Kombination immunbiologischer und pharmakologischer Behandlungsmaßnahmen die Effektivität der Behandlung erhöht.

VI. Schlußwort.

Die allergischen Anfallskrankheiten des Menschen erwiesen sich im Lichte des Experimentes als mit der tierexperimentellen Anaphylaxie wesensgleiche Zustände. Sie werden durch die Bildung und Anwesenheit von gegen bestimmte Antigene gerichteten zellständigen Antikörpern charakterisiert. Beim Kontakt mit dem Antigen erfolgt eine Antigen-Antikörperreaktion am „cellulären Sitz" der Antikörper, die eine Zellreizung bedingt, welche sich als Krankheitserscheinung äußert. Diese Zellreizung ist die normale Reaktion der Zelle auf die an (oder in) ihr sich abspielende Antigen-Antikörperreaktion, also keine „Überempfindlichkeitserscheinung". Für die Annahme einer Giftbildung bei der Antigen-Antikörperreaktion konnte kein schlüssiger Beweis erbracht werden, darüber hinaus ist eine solche Annahme zur Erklärung der beobachteten Erscheinungen nicht notwendig. Die allergischen Anfallskrankheiten sind erworbene Allergien, erblich ist vielleicht eine Disposition zur Erwerbung von Allergien, nicht aber diese selbst. Diese Erkenntnisse haben die Grundlage zu der Betrachtung des Gesamtgeschehens bei der Allergie gebildet. Hierbei konnten viele

Einzelbeobachtungen, die für die Erkennung, morphologische Gestaltung und Therapie der allergischen Krankheiten eine große Wichtigkeit besitzen, dem Verständnis nähergebracht, durch neue Experimente beleuchtet und eingeordnet werden. Es konnten aber auch ebenso viele Probleme aufgezeigt werden, deren Erforschung Aufgabe der Zukunft bleibt.

Literatur[1].

A. Zusammenfassende Darstellungen mit ausführlichen Literaturhinweisen.

ALEXANDER, H. L.: Bronchialasthma. Philadelphia: Lea & Febiger 1933.

ARRHENIUS, S.: Immunochemie. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1907.

ARTHUS, M.: Die Anaphylaxie und die Immunität. Paris: Masson & Co. 1921.

ASCHOFF, L.: EHRLICHs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Jena: Gustav Fischer 1905.

BERING u. ZITZKE: Berufliche Hautkrankheiten. Leipzig: L. Voß 1935.

BEST, C. H. and MACHENRY: Histamin. Physiologic. Rev. **11**, 371 (1931).

BORDET: Über die Immunität bei Infektionskrankheiten. Paris: Masson & Co. 1920.

BRAY, G. W.: Neue Fortschritte auf dem Gebiete der Allergie (Asthma, Heufieber, Migräne, Ekzem usw.). London: J. A. Churchill 1936.

BRUCK, C.: Wesen, Bedeutung und experimentelle Stützen der EHRLICHschen Seitenkettentheorie. Berl. mod. ärztl. Bibl. **1906**.

BRUNIUS, E. F.: Chemische Studien über das eigentliche FORSSMANsche Hapten, seinen Antikörper und ihre Reaktion miteinander. Stockholm: Fahlkrantz 1936.

BUSCHKE, A.: Allergie als Ursache der Ekzeme. Eine Umfrage. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1932.

COCA, A. F.: (1) Überempfindlichkeiten. New York: Tice 1926.

— (2) Atopie. Chicago: Jordan & Falk 1928.

— (3) Kritische Übersicht über die Forschungen auf dem Gebiete der allergischen Erkrankungen. Erg. Hyg. **14**, 538 (1933).

— WALZER and THOMMEN: (4) Asthma und Heufieber in Theorie und Praxis. Springfield: Ch. C. Thoma 1931.

COOKE: Asthma. New York: W. Wood & Co. 1923.

DOERR, R.: (1) Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung. Erg. Hyg. **1**, 257 (1914).

— (2) Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume 1914—1921. Erg. Hyg. **5**, 71 (1922).

— (3) Die Idiosynkrasien. Handbuch innerer Medizin, Bd. 4, S. 448. 1926.

— (4) Allergische Phänomene. Handbuch normaler und pathologischer Physiologie, Bd. 13 G, S. 650. 1929.

— (5) Allergie und Anaphylaxie. Handbuch pathogener Mikroorganismen, Bd. 1, S. 759. 1929.

— (6) Die Lehre von der Anaphylaxie und ihre Stellung in den medizinisch-biologischen Wissenschaften. Fondaz. A. Volta-Rom, Atti conv. **3**, 106 (1934).

DUNGERN, E. v.: Die Antikörper. Jena: Gustav Fischer 1903.

EHRLICH, P.: (1) Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin: August Hirschwald 1904.

— (2) Eine Darstellung seines wissenschaftlichen Wirkens. Jena: Gustav Fischer 1914.

— u. MORGENROTH: (3) Wirkung und Entstehung der aktiven Stoffe im Serum nach der Seitenkettentheorie. Handbuch pathogener Mikroorganismen, 1. Aufl., Bd. 4, S. 1. 1904.

FELDBERG, W. u. SCHILF: Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie. Berlin: Julius Springer 1930.

FISCHER-WASELS, B.: Die funktionellen Störungen des peripheren Kreislaufs. Frankf. Z. Path. **45**, 1 (1933).

FORSSMAN, J.: Die heterogenetischen Antigene, insbesondere die sog. FORSSMAN-Antigene und ihre Antikörper. Handbuch pathogener Mikroorganismen, Bd. 3, S. 469. 1930.

[1] Herrn Professor Dr. W. WEICHARDT verdanken wir zahlreiche wertvolle Literaturhinweise. Für diese Förderung unserer Arbeit möchten wir auch an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

GADDUM, J. H.: Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe. (Monographien zur Pharmakologie und experimentellen Therapie, Bd. 1.) Leipzig: Georg Thieme 1936.
HECHT, O.: Hautreaktionen auf Stiche blutsaugender Insekten und Milben als allergische Erscheinungen. Zbl. Hautkrkh. **44**, 241 (1933).
HOCHREIN, M.: Der Coronarkreislauf. Berlin: Julius Springer 1932.
JADASSOHN, J.: Toxidermien. Deutsche Klinik, Bd. 10, S. 117. 1902.
JADASSOHN, W.: Die Immunbiologie der Haut. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 2, S. 352. 1932.
KÄMMERER, H.: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. München: J. F. Bergmann 1934.
KALLÓS, P. u. L. KALLÓS-DEFFNER: Tuberkuloseallergie. Erg. Hyg. **17**, 76 (1935).
LANDSTEINER, K.: Die Spezifizität der serologischen Reaktionen. Berlin: Julius Springer 1933.
LEHNER, E. u. RAJKA: Allergieerscheinungen der Haut. (Slg Abh. Dermat., N. F. **10**.) Halle a. d. Saale: Carl Marhold 1927.
LEWIS, TH.: Die Blutgefäße der menschlichen Haut. Berlin: S. Karger 1928.
MAAS, TH. A.: Überempfindlichkeit. Tab. biol. period. **5 I**, 1 (1935).
MICHAELIS, L.: Die Bindungsgesetze von Toxin und Antitoxin. Berlin 1905.
MORO, E.: Ekzema infantum und Dermatitis seborrhoides. Berlin: Julius Springer 1932.
ORIEL, G. H.: Allergie (mit einem Vorwort von H. B. BARBER). Pocket monographs on practical medicine. London: J. Bale & Cie. 1932.
OTTO, R.: (1) Überempfindlichkeit. Festschrift zum 60. Geburtstag von P. EHRLICH, S. 332. Jena: Gustav Fischer 1914.
PICK, E. P. u. SILBERSTEIN: Biochemie der Antigene und Antikörper. Handbuch pathogener Mikroorganismen, Bd. 2, S. 317. 1929.
PIRQUET, CL. v.: (1) Allergie. Berlin: August Hirschwald 1910.
— (2) Klinische Studien über Vaccination und vaccinale Allergie. Wien: Franz Deuticke 1907.
— u. SCHICK: (3) Die Serumkrankheit. Wien: Franz Deuticke 1905.
PRAUSNITZ, C.: Heufieber. Handbuch pathogener Mikroorganismen, Bd. 3, S. 125. 1930.
RICHET, CH.: Die Anaphylaxie. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1920.
SACHS, H.: (1) Antigenstruktur und Antigenfunktion. Erg. Hyg. **9**, 1 (1928).
— (2) Antigene und Antikörper. Handbuch normaler und pathologischer Physiologie, Bd. 13 G, S. 405. 1929.
— u. A. KLOPSTOCK: Methoden der Hämolyseforschung. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1928.
SCHITTENHELM, A.: Über Anaphylaxie vom Standpunkt der pathologischen Physiologie und der Klinik. Jber. Immun.forsch. **6**, 115 (1910).
SCHMIDT, H.: (1) Die heterogenetischen Hammelblutantikörper und ihre Antigene. Leipzig: Curt Kabitzsch 1924.
— (2) Fortschritte der Serologie. (Wiss. Forsch. ber. Nat. wiss. Reihe **30**.) Dresden: Theodor Steinkopff 1933.
SHWARTZMAN, G.: Lokale Hautreaktivität. Klin. Wschr. **1930 II**, 1925, 1974.
STORM VAN LEEUWEN, W.: Allergische Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1928.
TOUTON, A.: Die Hauterkrankungen durch Pflanzen und Pflanzenprodukte. Ein Ergebnisbericht mit besonderer Berücksichtigung der Idiosynkrasiefrage. Zbl. Hautkrkh. **17**, 713 (1925); **20**, 833 (1926).
WEICHARDT, W.: (1) Serologische Studien auf dem Gebiete der experimentellen Therapie. Stuttgart: Ferdinand Enke 1906.
— (2) Über die Grundlagen der unspezifischen Therapie. Erg. Hyg. **16**, 1 (1934). 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1936.
— u. DIEUDONNÉ: Schutz- und Heilimpfung, S. 77ff. Leipzig: Ambrosius Barth 1932.
WELLS, H. G.: Die chemischen Anschauungen über Immunitätsvorgänge. Jena: Gustav Fischer 1932.
WIDAL, F.: Gesammelte Werke. Paris: Masson & Co. 1932.
WOLFF-EISNER, A.: Das Heufieber. Berlin: Lehmann 1906.
ZINSSER, H.: Die Resistenz bei Infektionskrankheiten. New York: Macmillan 1931.

B. Einzelarbeiten.

ABRIKOSSOFF: Über allergische Veränderungen der Blutgefäße. Virchows Arch. **295**, 669 (1935).

ADELSBERGER: (1) Anaphylaxie und Atopie I. Versuche mit passiver Übertragung. Z. Hyg. **110**, 104 (1929).

— (2) Anaphylaxie und Atopie II. Zur Kenntnis des Stauballergens. Z. Hyg. **110**, 278 (1929).

— (3) Anaphylaxie und Atopie III. Anaphylaxieversuche mit Atopenen. Z. Hyg. **111**, 577 (1930).

— (4) Zur Praxis der Allergieerkrankungen im Kindesalter. Kinderärztl. Prax. **3**, 97 (1932).

— BIBERSTEIN, KERL, MORO, ROSENBAUM, STROBL, WASITZKY u. TACHAU: (5) Die Bedeutung der Eiklarreaktion für die Beurteilung des Ekzema infantum. Dermat. Wschr. **1932 II**, 1300.

— u. MUNTER: (6) Zur Klinik des Heufiebers. Med. Klin. **1932 I**, 860.

— u. ULRICH: (7) Zur Kenntnis des Pferdeschuppenallergens. Z. Hyg. **111**, 600 (1930).

AHL u. SCHITTENHELM: Über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr verschiedener Eiweißstoffe. Z. exper. Med. **1**, 111 (1911).

ALBUS: Serologische Allergenbestimmungen bei Pollenkrankheit unter Berücksichtigung des Antikörpertiters. Z. exper. Med. **96**, 710 (1935).

ALEXANDER, H. L.: (1) Siehe bei A.

— (2) Eine Wertung der Hautprüfung bei der Allergie. Ann. int. Med. **5**, 52 (1931).

— BECKE and HOLMES: (3) Die Reaktion sensibilisierter Meerschweinchen auf Inhalation des Antigens. J. of Immun. **11**, 175 (1926).

— LUTEN and KOUNTZ: (4) Der Einfluß von langdauerndem Bronchialasthma auf das Herz. J. amer. med. Assoc. **88**, 882 (1927).

ALPERN u. POSCHELINJNAJA: Dynamik der hyperergischen Entzündung. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **178**, 683 (1935).

ANCONA: Über das epidemische Auftreten von Bronchialasthma bei Beschäftigung mit milbenhaltigem (Pediculoides ventricosus) Getreide. Policlinico sez. med. **30**, 45 (1923).

APITZ: (1) Über anaphylaktische Organveränderungen bei Kaninchen. Virchows Arch. **289**, 46 (1933).

— (2) Über hämorrhagische Hautreaktionen nach örtlicher Umstimmung. Z. exper. Med. **89**, 699 (1933).

APPELMANS et VASSILIADIS: Das SHWARTZMAN-Phänomen an der Magenschleimhaut und am Peritoneum. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1597 (1931).

ARRHENIUS, S.: Siehe bei A.

ARTHUS, M.: Siehe bei A.

ASCHOFF, L.: Siehe bei A.

AUER and ROBINSON: Elektrokardiographische Studien bei anaphylaktischen Kaninchen. J. of exper. Med. **18**, 450 (1913).

AVERY and GOEBEL: (1) Immunochemische Studien über Kohlehydrat-Proteinverbindungen. I. Mitteilung. J. of exper. Med. **50**, 521 (1929).

— — and BABERS: (2) II. Mitteilung. J. of exper. Med. **55**, 761 (1932).

— and HEIDELBERGER: (3) Immunologische Untersuchungen mit Zellbestandteilen des Pneumococcus. J. of exper. Med. **38**, 81 (1923); **42**, 367 (1925).

— and TILLET: (4) Anaphylaxie gegenüber typenspezifischen Pneumokokken-Kohlehydraten. J. of exper. Med. **49**, 251 (1929).

AXSIANZEFF: Über die Atmung und Glykolyse der roten Blutkörperchen bei allergischen und anaphylaktischen Tieren. Z. exper. Med. **90**, 643 (1935).

BAAGØE: (1) Mehlidiosynkrasie als Ursache der vasomotorischen Rhinitis und des Asthmas. Acta med. scand. (Stockh.) **80**, 310 (1933).

— (2) Mehlidiosynkrasie (allergische vasomotorische Rhinitis) bei Bäckern. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1935 II**, 897.

— (3) Eosinophile Zellen im Blut normaler und asthmakranker Kinder. Amer. J. Dis. Childr. **35**, 171 (1928).

— (4) Der Gehalt der Luft an Pollen während der Heufiebersaison. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1934 I**, 570.

BAAGØE (5) Heufieber. Nord. med. Tidskr. **1935**, 910.
BACHMANN: Über die Sensibilisierung von Kaninchen mit menschlichem Blutserum. Diss. Leipzig 1935.
BAEHR u. E. P. PICK: (1) Pharmakologische Studien an der Bronchialmuskulatur der überlebenden Meerschweinchenlunge. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **74**, 41 (1913).
— — (2) Beiträge zur Pharmakologie der Lungengefäße. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **74**, 65 (1913).
BAHRMANN: Über ein gleichzeitiges Vorkommen von Asthma bronchiale mit rheumatischer, eosinophiler Gefäßentzündung. Virchows Arch. **296**, 277 (1935).
BALYEAT, STEMEN and TAFT: Gegenseitiges Verhältnis des Gehaltes der Luft an Substanzen von Pollen, Schimmelpilzen, Schmetterlings- bzw. Mottenschuppen. J. Allergy **3**, 227 (1932).
BAMBERGER, v.: Zit. nach BRANDT.
BAN: Untersuchungen über Anaphylaxie mittels der Darmmethode. Inaug.-Diss. Basel 1918.
BÁRÁNY, E.: (1) Doppelregistrierung; ein Weg zur Erhöhung der Sicherheit des SCHULTZ-DALE-Tests am überlebenden Meerschweinchenuterus. Z. Immun.forsch. **84**, 439 (1935).
— (2) Ein mißlungener Versuch die Bildung von Anti-Antikörpern nachzuweisen. Acta path. scand. (Københ.) **12**, 274 (1935).
BÁRÁNY, R.: Untersuchungen über die subcutane und intramuskuläre Einspritzung hervorgerufene aseptische Entzündung, Veränderungen der entzündlichen Reaktion durch wiederholte Einwirkung auf dieselbe Stelle. Verh. Berl. med. Ges. **63**, 406 (1933).
BARRETT: Studien über Heufieber; klinische, botanische und klimatologische Beobachtungen. J. Allergy **5**, 406 (1934).
BARTOSCH: (1) Über die Herkunft des Histamins. Klin. Wschr. **1935 I**, 307.
— FELDBERG u. NAGEL: (2) Das Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens. Pflügers Arch. **230**, 129 (1932).
— — — (3) Die Übertragung der anaphylaktischen Lungenstarre auf die Lunge normaler Meerschweinchen. Pflügers Arch. **230**, 674 (1932).
— — — (4) Weitere Versuche über das Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes aus der durchströmten Lunge sensibilisierter Meerschweinchen beim Auslösen einer Lungenstarre. Pflügers Arch. **231**, 616 (1933).
BECKER and BLACK: Untersuchungen über den Mechanismus der passiven Übertragbarkeit der Hautüberempfindlichkeit. J. Allergy **2**, 405 (1931).
BEILJERINCK: Dermatitis, Ekzem und andere Allergosen. Dermat. Z. **68**, 275 (1934).
BENEKE: (1) Über wachsartige Muskeldegeneration bei anaphylaktischer Vergiftung. Beitr. path. Anat. **63**, 633 (1917).
— u. STEINSCHNEIDER: (2) Zur Kenntnis der anaphylaktischen Giftwirkungen. Zbl. Path. **23**, 529 (1912).
BENJAMINS: Eine alimentäre Theorie der Entstehung des Heufiebers und eine darauf gegründete Diät. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1932 I**, 539.
BENSON: Allergische Beziehungen zu normaler und abnormaler Darmflora. J. Allergy **5**, 152 (1934).
BENTIVOGLIO: Antianaphylaxie und Ultraviolettstrahlen. Boll. Ist. sieroter. milan. **10**, 103 (1931).
BERGER, E. u. ERLENMEYER: (1) Stoffliche Beziehungen zwischen Antigen und Antikörper. Z. Hyg. **113**, 79 (1931).
— — (2) Über die spez. Bindung von Präzipitinen gegen chemospezifische Antigene in vivo durch Einverleibung von einfach konstituierten Substanzen. Biochem. Z. **255**, 434 (1932).
— — (3) Beziehungen zwischen der Struktur der Antigene und der Spezifität der Antikörper. Biochem. Z. **264**, 113 (1933). Vgl. auch ERLENMEYER.
— u. MUTSAARS: (4) Über die Auslösung der anaphylaktischen Reaktion durch Entfernung shockhemmender Substanzen. Versuche am überlebenden Uterus. Z. Immun.forsch. **83**, 1 (1934).
BERGER, W.: (1) Die Beteiligung der Haut an der Allergie innerer Organe. Wien. klin. Wschr. **1930 I**, 513, 548.

Berger, W. u. Hansen: (2) Klinische Studien über allergische Krankheiten. I. Ein graphisches Verfahren zur Wiedergabe allergischer Hautprüfungen (Berger). Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 499 (1931).
— — (3) II. Ergebnisse und Kritik der spezifischen Desensibilisierung bei Heufieber (Hansen). Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 458 (1931).
— — (4) III. Methodisches. Herstellung der Extrakte. Allgemeines Vorgehen bei der Analyse von Allergikern (Hansen). Dtsch. Arch. klin. Med. **173**, 463 (1932).
— — (5) IV. Asthma bronchiale infolge von Überempfindlichkeit gegen Schimmelsporen (Hansen). Dtsch. Arch. klin. Med. **173**, 469 (1932).
— — (6) V. Insulin-Allergie (Hansen und Eyer). Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 132 (1933).
— u. Lang: (7) Zur Histopathologie der idiosynkrasischen Entzündung in der menschlichen Haut. Beitr. path. Anat. **87**, 71 (1931).
— — (8) Ein histologischer Beitrag zur Histaminhypothese der allergischen Reaktion. Z. Hyg. **113**, 206 (1932).
Bergstrand: Zur Pathologie des Asthma bronchiale. Acta path. scand. (Københ.) **5**, 251 (1928).
Bering u. Zitzke: Siehe unter A.
Berkart: Bronchial-Asthma. London 1889.
Bernstein: (1) Zum Nachweis sessiler Antikörper bei Ekzemkranken. Erwiderung auf Bemerkungen von E. Urbach. Dermat. Z. **65**, 256 (1933).
— u. Vogt: (2) Zum Nachweis sessiler Antikörper beim Ekzemkranken. Dermat. Z. **64**, 304 (1932).
Besche, A. de: (1) Überempfindlichkeit und Asthma. J. inf. Dis. **22**, 594 (1918).
— (2) Studien über Reaktionen bei Asthmatikern und über die passive Übertragung der Überempfindlichkeit. Amer. J. med. Sci. **166**, 265 (1923).
— (3) Asthmatische Zustände und anaphylaktische Reaktionen. Z. ärztl. Fortbildg **1926 I**, 137.
— (4) Untersuchungen über antigene Eigenschaften des Pferdeserums und Pferdehaaren-Pferdeschuppenextraktes. Acta path. scand. (Københ.) **3**, Suppl. 53 (1930).
Besredka: Der anaphylaktische Shock und das Prinzip der Desensibilisierung. Paris: Masson & Cie. 1927.
Bessau u. Detering: Über spezifische Zellumstimmung. Zbl. Bakter. I Orig. **106**, 11 (1928).
Best u. MacHenry: Siehe bei A.
Biberstein: (1) Beiträge zur passiven Übertragung der Überempfindlichkeit gegen chemisch bekannte Stoffe. Z. Immun.forsch. **48**, 297 (1926).
— (2) Weitere Beiträge zur Kenntnis der allergischen Dermatosen. Überempfindlichkeit gegen Milch, Eiklar, Erbsen-, Weizen-, Roggenmehl, Multaglut, Ursol, Pyramidon, Pferdehaar, Katzenhaar, Bettfedern. Arch. f. Dermat. **166**, 101 (1932).
— u. W. Jadassohn: (3) Sofortreaktion bei intrakutaner Serumeinverleibung. Klin. Wschr. **1923 I**, 970.
— u. Oschinsky: (4) Versuche über die Empfindlichkeit der menschlichen Haut gegen Tiersera. Arch. f. Dermat. **142**, 353 (1923).
Biggart: Einige Beobachtungen über Eosinophilzellen. J. Bacter. **35 II**, 799 (1932).
Billquist: Eine Familie in der mehrere Mitglieder Idiosynkrasie auf verschiedene Substanzen zeigten. Acta paediatr. (Stockh.) **13**, 28 (1932).
Black: (1) Das Pollenallergen. J. Allergy **3**, 1 (1931).
— (2) Entwicklung der Überempfindlichkeit bei einer allergischen Person. J. Allergy **4**, 24 (1932).
Blackley: Experimentelle Untersuchungen über die Ursache und Natur des Heufiebers. London 1873.
Bloch, Br.: (1) Die Pathogenese des Ekzems. Verh. dtsch. dermat. Ges. München 1923.
— (2) Allergie, Anaphylaxie, Idiosynkrasie. Klin. Wschr. **1928 I**, 1065, 1113.
— Labouchère u. Schaaf: (3) Versuche einer chemischen Charakterisierung und Reindarstellung des Trychophitins (des aktiven, antigenen Prinzips pathogener Hautpilze). Arch. f. Dermat. **148**, 413 (1925).
— u. Steiner-Wourlisch: (4) Die willkürliche Erzeugung der Primelüberempfindlichkeit beim Menschen und ihre Bedeutung für das Idiosynkrasieproblem. Arch. f. Dermat. **152**, 283 (1926).

BLOOM: Immunitätsreaktionen in Gewebskulturen; Reaktion der Lunge normaler bzw. immunisierter Kaninchen auf Taubenerythrocyten. Arch. Path. a. Labor. Med. **3**, 608 (1927).

BLUHM: Immunitätsforschung und Vererbungswissenschaft. Z. Hyg. **112**, 246 (1931).

BLUMENTHAL, FR. u. JAFFÉ: Zur Frage der Quecksilberüberempfindlichkeit. Dermat. Wschr. **1931 II**, 1668.

BLUMENTHAL, G.: Siehe bei A.

BOCK: Experimentelle Untersuchungen über das SHWARTZMAN-Phänomen. Zbl. Bakter. I Orig. **125**, 435 (1932).

BOSTRÖM: (1) Überempfindlichkeitsproben in vitro mit der WARBURGschen Methode. Klin. Wschr. **1934 I**, 399.

— (2) Eine Studie über die allergische Stoffwechselreaktion, mit besonderer Berücksichtigung der allergischen Hautkrankheiten. Acta dermato-vener. (Stockh.) **18**, Suppl. **4**, 1 (1937).

BOUGHTON: Anaphylaktischer Tod bei einem Asthmatiker. J. amer. med. Assoc. **73**, 1912 (1919).

BRADLEY and DRAYSTEDT: Die Wirkung des Heparins auf den akuten anaphylaktischen Shock. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 532 (1934).

BRANDT: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Asthma bronchiale. Diss. Königsberg 1929.

BRAUN: Der Einfluß primärer Giftwirkung der Linsensubstanz auf das anaphylaktische Experiment mit Linseneiweiß. Z. Immun-forsch. **75**, 326 (1932).

BRAY, G. W.: Siehe bei A.

BROWN, MILFORD and COCA: Die Natur und Ursache der Pollendermatitis. J. of Immun. **20**, 393 (1931).

BRUCK, C.: (1) Siehe bei A.

— (2) Experimentelle Beiträge zur Ätiologie und Pathogenese der Urticaria. Arch. f. Dermat. **96**, 241 (1909).

BUBERT: Asthma mit tödlichem Ausgang. J. amer. med. Assoc. **104**, 1469 (1935).

BUCHER and KEELER: Die Erblichkeit der Allergie. J. Allergy **5**, 611 (1934).

BÜNGELER: (1) Die Gewebsatmung bei der Anaphylaxie. Z. exper. Med. **75**, 223 (1931).

— (2) Die Sauerstoffaufnahme des Gesamtkörpers nach parenteraler Reizkörperzufuhr. Z. exper. Med. **75**, 263 (1931).

— (3) Die Sauerstoffaufnahme des Gesamtkörpers bei der Anaphylaxie. Z. exper. Med. **75**, 287 (1931).

BURCKHARDT: (1) Beiträge zur Ekzemfrage. Die Rolle des Alkali in der Pathogenese des Ekzems, speziell des Gewerbeekzems. Arch. f. Dermat. **173**, 155 (1935).

— (2) Beiträge zur Ekzemfrage. Die Rolle der Alkalischädigung der Haut bei der experimentellen Sensibilisierung gegen Nickel. Arch. f. Dermat. **173**, 262 (1935).

BURNET: Das Phänomen der lokalen Hautreaktivität auf bakterielle Produkte (SHWARTZMAN). J. Bacter. **34**, 45 (1931).

BUSCHKE, A.: Siehe bei A.

BUSSON u. OGATA: (1) Zur Frage der menschlichen Idiosynkrasie und der tierischen Anaphylaxie. I. Wien. klin. Wschr. **1924 I**, 820.

— — (2) Zur Frage der menschlichen Idiosynkrasie und der tierischen Anaphylaxie. II. Wien. klin. Wschr. **1925 I**, 219.

CAMERON and TAINTER: Bronchodilatatorische Wirkung verschiedener Medikamente bei Bronchospasmus durch Histamin. J. of Pharmacol. **57**, 152 (1936).

CAMPBELL and RETTIE: Die Beziehung der Eosinophilen zum Asthma und zur Anaphylaxie. J. of Bacter. **60**, 537 (1935).

CHAPMANN and MORELL: Einfluß des C-Vitamins auf die Entwicklung einer Hautüberempfindlichkeit gegen Neoarsphenamin bei Meerschweinchen. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 813 (1935).

CHARPY: Beitrag zum Studium der sekundären allergischen Erscheinungen auf Grund der Untersuchungen der ORIELschen Harnproteose. Bull. Soc. franç. Dermat. **42**, No 2, 203 (1935).

CHEVALLIER: Die Urtikariakrankheit ohne Urtikariasymptome. Ann. de Dermat. **7**, 113 (1936).

CLARKE and GALLAGHER: Passive Übertragung der Hautreaktivität gegen Pferdeserum. J. of Immun. **15**, 103 (1928).
COCA, A. F.: (1, 2, 3 und 4): Siehe bei A.
— (5) Ort der Reaktion beim anaphylaktischen Shock. Z. Immun.forsch. **20**, 622 (1914).
— (6) Die Einteilung der allergischen Krankheiten in bezug auf Diagnose und Therapie. J. Labor. a. clin. Med. **18**, 219 (1932).
COLMES: Reihenweise Hautreizprüfungen bei der Behandlung des Heufiebers. J. Allergy **3**, 449, 505 (1932).
COOKE: (1) Siehe bei A.
— and SPAIN: (2) Vergleichende Studien über den Antikörpergehalt bei Anaphylaxie, Serumkrankheit und der natürlichen Überempfindlichkeit. J. of Immun. **17**, 295 (1929).
CRIEP: (1) Elektrokardiographische Untersuchungen über die Wirkung der Anaphylaxie auf den Herzmechanismus. Arch. int. Med. **48**, 6 (1931).
— (2) Bronchialasthma und Kreislauf. Arch. int. Med. **49**, 2 (1932).
CURSCHMANN: Klinisches und Experimentelles zum anaphylaktischen Asthma der Fellfärber. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **32**, 250 (1920).
DAHL: Ein Todesfall nach Gebrauch von Helisen bei Behandlung von Heuasthma. Klin. Wschr. **1937 I**, 491.
DALE: (1) Die anaphylaktische Reaktion der glatten Muskulatur des Meerschweinchens. J. of Pharmacol. **4**, 167 (1913).
— (2) Das Freiwerden wirksamer Stoffe (Histamin) aus den Geweben beim anaphylaktischen Symptomenkomplex. Beitrag in der Monographie von GADDUM (siehe bei A), S. 161 bis 166. Leipzig: Georg Thieme 1936.
— and KELLAWAY: (3) Anaphylaxie und Immunität in vitro. J. of Physiol. **54**, 143 (1921).
DANBOLT: Ätiologie und Pathogenese des Ekzems. Nord. med. Tidskr. **1932**, 691.
DAVIDOFF, B. C. SEEGAL and D. SEEGAL: Das ARTHUSsche Phänomen. Lokale anaphylaktische Entzündung im Kaninchengehirn. J. of exper. Med. **55**, 163 (1932).
DEAN: Histologische Untersuchungen bei einem im anaphylaktischen Shock gestorbenen Menschen. J. Bacter. **25**, 305 (1922).
DEBRÉ, LAMY et BERNARD: Die Knochenmarkseosinophilie bei Asthmatikern. C. r. Soc. Biol. Paris **123**, 679 (1936).
DEHNER: Beitrag zur Pathologie des Asthma bronchiale. Klin. Wschr. **1927 II**, 1412.
DEISSLER: Die Wirkung des anaphylaktischen Shocks auf das Gallensystem. Proc. Mayo-Clin. **9**, 678 (1934).
DIEUDONNÉ u. WEICHARDT: Siehe bei A.
DOERR, R. (1, 2, 3, 4, 5 und 6) Siehe bei A.
— (7) Die Idiosynkrasien. Naturwiss. **1924**, 1018.
— (8) Die lokale Anaphylaxie als hyperergische Abwehrreaktion. Z. Hyg. **118**, 623 (1936).
— u. BLEYER: (9) Über die Latenzperiode der passiven Anaphylaxie des Meerschweinchens. Z. Hyg. **106**, 371 (1926).
— u. GIRARD: (10) Zur Frage der Synthese von immunisierenden Vollantigenen durch Kuppelung von chemisch definierten Haptenen an nicht antigene Eiweißderivate. Z. Immun.forsch. **81**, 132 (1933).
— u. HALLAUER: (11) Über die Antigennatur des FORSSMANschen Lipoids und anderer lipoider Haptene. Z. Immun.forsch. **45**, 170 (1925); **47**, 291 (1926).
— u. MOLDOVAN: (12) Die Wirkung des ultravioletten Lichtes auf das Eiweißantigen und seinen Antikörper. Wien. klin. Wschr. **1911 I**, 555.
— u. SEIDENBERG: (13) Ungewöhnlich hohe Grade des anaphylaktischen Zustandes. Akut letaler Shock nach subkutaner Injektion kleinster Dosen Pferdeserum. Z. Immun.-forsch. **69**, 169 (1930).
— — (14) Zur kongenitalen Anaphylaxie des Meerschweinchens. Z. Immun.forsch. **71**, 242 (1931).
DRUCKREY: Der Stoffwechsel des geschädigten Gewebes. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **180**, 231 (1936).
EBERT: Zur Frage des Zustandekommens des anaphylaktischen Shocks bei weißen Ratten. Z. Immun.forsch. **51**, 79 (1927).
EHRLICH, P.: (1, 2, 3) Siehe bei A.

ELLIS: (1) Die Pathologie des Bronchialasthmas. Amer. J. med. Sci. **136**, 407 (1908).
— and KAMCHORN: (2) Die Pathologie des Bronchialasthmas. Amer. J. med. Sci. **161**, 525 (1921).
ENGEL: Über eine eigenartige, anaphylaktische Erkrankung der Lunge. Beitr. Klin. Tbk. **87**, 239 (1935).
ENSBRUNER: (1) Theoretische Voraussetzungen und Beiträge zur Technik der Salvarsanhautprüfungen. Arch. f. Dermat. **168**, 356 (1933).
— (2) Zur passiven Übertragung der Salvarsanüberempfindlichkeit: Gelungener PRAUSNITZ-KÜSTNER-Versuch bei experimentell Sensibilisierten. Arch. f. Dermat. **168**, 370 (1933).
— (3) Beiträge zur Frage der Antikörperbildung und zum Nachweis sessiler Antikörper. Ein Fall von Terpenüberempfindlichkeit. Arch. f. Dermat. **169**, 364 (1934).
— u. WENDELBERGER: (4) Über Komplementbindungsversuche bei Überempfindlichkeit gegen Salvarsanpräparate. Wien. klin. Wschr. **1933 I**, 333.
— — (5) Über antikomplementäre Serumwirkung bei Salvarsan-, Solganal- und Hg-Überempfindlichkeit. Wien. klin. Wschr. **1933 I**, 840, 876.
EPPINGER, KANNITZ u. POPPER: Die seröse Entzündung. Eine Permeabilitätspathologie. Wien 1935.
ERLENMEYER u. E. BERGER: (1) Beziehungen zwischen Struktur der Antigene und Spezifizität der Antikörper. Biochem. Z. **255**, 429 (1932).
— — (2) Beziehungen zwischen der Struktur der Antigene und der Spezifität der Antikörper. Biochem. Z. **262**, 196 (1933).
— — u. LEO: (3) Beziehungen zwischen der Struktur der Antigene und der Spezifität der Antikörper. Helvet. chim. Acta **16**, 733 (1933).
ETINGER-TULCZYNSKA: Bakterienkapseln und Quellungsreaktion. Z. Hyg. **114**, 769 (1933).
FABRY: Zur Spezifizität der Anaphylaxie bei Kaninchen. C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 467 (1925).
FARMER-LOEB: Untersuchungen über die chemische Natur der Allergene. Biochem. Z. **203**, 226 (1928); **220**, 432 (1930).
FASCHINGBAUER: Beitrag zur Pathogenese und Anatomie des Asthma bronchiale. Wien. Arch. inn. Med. **4**, 349 (1922).
FELDBERG, W. u. SCHILF: Siehe bei A.
FELLNER: (1) Experimentelle Beiträge zum Nachweis des zellulären Sitzes der Idiosynkrasie (Veramon, Coffetylin). Klin. Wschr. **1933 I**, 540.
— (2) Zur Deutung des in vitro Experimentes bei Toxikodermien. Dermat. Z. **72**, 271 (1935).
FERNBACH: (1) Allergie und Parallergie. Mschr. Kinderheilk. **48**, 35 (1930).
— u. HÄSSLER: (2) Zur Frage der Antikörperbildung in der Haut. Mschr. Kinderheilk. **95**, 81 (1925).
— u. HEPNER: (3) Weitere Untersuchungen zur Frage der Antikörperbildung in der Haut. Mschr. Kinderheilk. **100**, 358 (1926).
FINGERLAND: Zur Histologie der allergischen Salvarsanerkrankungen. Verh. dtsch. path. Ges. **29**, 321 (1937).
FISCHER, O. u. GÜNSBERGER: Über die Ursache der positiven WASSERMANN-Reaktion bei Malaria. Z. Immun.forsch. **78**, 295 (1933).
FISCHER, OE. u. GEORGI: Organantikörperbildung beim Menschen. Klin. Wschr. **1930 II**, 1817.
FISCHER-WASELS, B.: Siehe bei A.
FORSSMAN, J.: (1) Siehe bei A.
— (2) Herstellung hochwertiger spezifischer Schafhämolysine ohne Verwendung von Schafblut. Biochem. Z. **37**, 78 (1911).
— (3) Der Ursprung des anaphylaktischen Shockes. Biochem. Z. **110**, 133 (1920).
— (4) Ein neues Krankheitsbild nach Seruminjektion. Biochem. Z. **110**, 164 (1920).
FORSSNER: Renale Lokalisation nach intravenöser Injektion mit einer dem Nierengewebe experimentell angepaßten Streptokokkenkultur. Zbl. Bakter. I Orig. **34**, 120 (1902).
FRAENKEL: (1) Zur pathologischen Anatomie des Asthma bronchiale. Z. klin. Med. **35**, 559 (1898).
— (2) Zur pathologischen Anatomie des Asthmas. Dtsch. med. Wschr. **1900 I**, 269.
FRAENTZEL: Zit. nach BRANDT.
FRANZ: Eine seltene Form von toxischer Myokardschädigung. Virchows Arch. **298**, 743 (1937).

FREEMAN: (1) Subkutane Applikation von Pollenvakzinen. Lancet **1911 II**, 814.
— (2) Hautreaktionen bei Asthma. Practitioner **116**, 73 (1926).
FREI, W.: (1) Über willkürliche Sensibilisierung gegen chemisch definierte Substanzen. I. Mitt. Untersuchungen mit Neosalvarsan am Menschen. Klin. Wschr. **1928 I**, 539.
— (2) II. Mitt. Untersuchungen mit Neosalvarsan am Tier. (Salvarsanexantheme beim Tier). Klin. Wschr. **1928 I**, 1026.
— BIBERSTEIN u. FRÖLICH: (3) Biologischer Nachweis verwandschaftlicher Beziehungen im Tierreich auf dem Wege der Hautsensibilisierung. Klin. Wschr. **1928 I**, 71.
— u. GRÜNMANDEL: (4) Das Verhalten der Haut zum FORSSMANschen Antigen. Klin. Wschr. **1927 II**, 2412.
FREUND, J.: (1) Der Antikörpergehalt der Haut von Kaninchen an der Stelle einer Immunseruminjektion. J. of Immun. **16**, 515 (1929).
— (2) Immunisierungsmethode mit Kohlehydrathaptenen, adsorbiert an Kollodiumteilchen. Science (N. Y.) **75**, 418 (1932).
— (3) Hämorrhagien in der Haut von Meerschweinchen nach intravenöser Toxininjektion (SHWARTZMAN-Phänomen). J. of exper. Med. **60**, 661 (1934).
FREUND, N.: Über die Steigerung der Reaktionsfähigkeit der Haut durch Salicylsäure bei Überempfindlichen, zugleich ein Beitrag zur Technik der Läppchenprobe. Dermat. Wschr. **1931 I**, 901.
FRIEDBERGER u. HARTOCH: (1) Über das Verhalten des Komplements bei der aktiven und passiven Anaphylaxie. Z. Immun.forsch. **3**, 581 (1909).
— u. SCIMONE: (2) Zur Wirkung der ultravioletten Strahlen auf Antikörper, Antigene und auf die Komponenten der WASSERMANNschen Reaktion. Z. Immun.forsch. **37**, 341 (1923).
— u. SEIDENBERG: (3) Die Wirkung der Antigene am Gefäßpräparat von Meerschweinchen. Z. Immun.forsch. **51**, 482 (1927).
FRIEDE: (1) Studien über heterogene Anaphylaxie. Zbl. Bakter. I Orig. **109**, 462 (1928).
— u. EBERT: (2) Über Anaphylaxie bei Fröschen. Z. Immun.forsch. **49**, 329 (1926).
— — (3) Über den Shockmechanismus bei der Erythrocytenanaphylaxie. Z. Immunforsch. **65**, 61 (1930).
FRIEDLI: (1) Analyse der Erythrocytenanaphylaxie mit der DALEschen Versuchsanordnung. Z. Hyg. **104**, 233 (1925).
— u. HOMMA: (2) Versuche über Erythrocytenanaphylaxie. Z. Hyg. **104**, 67 (1925).
FRÖHLICH: Über lokale gewebliche Anaphylaxie. Diss. Jena 1914.
FUCHS u. RIEHL, jr.: Über familiäre Salvarsanidiosynkrasie und ihre gelungene passive Übertragung. Arch. f. Dermat. **154**, 88 (1928).
GADDUM, J. H.: Siehe bei A.
GÄRTNER: Die Ausfällbarkeit der ultraviolettbestrahlten Bakterien. Z. Immun.forsch. **80**, 493 (1933).
GATÉ, THIERS, CUILLERET et CHARPY: (1) Eine neue Probe der medikamentösen Allergie (nachgewiesen mit der Substanz von ORIEL). Rapp. Congr. Dermat. Langue franç. **1935**, 191.
— — — — (2) Die Substanz von ORIEL in der Behandlung allergischer Zustände bei antisyphilitischer Chemotherapie. Rapp. Congr. Dermat. Langue franç. **1935**, 194.
GAY and SOUTHARD: Über Serumanaphylaxie bei Meerschweinchen. J. of med. Res. **16**, 143 (1907).
GEORGI u. OE. FISCHER: (1) Gehirnantikörper bei Syphilis. Klin. Wschr. **1927 I**, 948.
— — (2) Flockungsversuche mit Gehirnextrakten. Klin. Wschr. **1927 II**, 2031.
— — (3) Absorptionsversuche. Klin. Wschr. **1927 II**, 2278.
— — (4) Tierversuche. Klin. Wschr. **1927 II**, 2328.
— u. PRAUSNITZ: (5) Zur Frage der Anpassung der Spirochaeta pallida an das Gehirn: Der Einfluß des Nährbodens auf die Antigenstruktur. Arch. f. Hyg. **103**, 173 (1930).
GERDON: Beobachtungen und Untersuchungen über das anaphylaktische Bronchialasthma infolge von p-Phenylendiamin-Fellfarbstoffen. Zbl. Gewerbehyg. 8, 183, 188, 201 (1920).
GERLACH, W.: Studien über hyperergische Entzündung. Virchows Arch. **247**, 294 (1923).
GESSLER: (1) Die Gewebsatmung bei Entzündung. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **91**, 366 (1921).

GESSLER: (2) Untersuchungen über Entzündung. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **163**, 456 (1932).
— (3) Über Entzündung. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **163**, 477 (1932).
GRAFF: Über fibrinoide Degeneration des Bindegewebes nach einmaliger Eiweißinjektion. Virchows Arch. **299**, 339 (1937).
GRATIA et GILSON: (1) ARTHUS-Phänomen bei Catgutanwendung. Mém. Acad. méd. Belg. **25 II**, 1 (1934).
— et LINZ: (2) Vorläufige Mitteilung über das SHWARTZMANsche Phänomen. C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 1290 (1931).
— — (3) Das SHWARTZMAN-Phänomen und die primäre Toxizität. C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 1293 (1931).
— — (4) Die passive Übertragung des SHWARTZMAN-Phänomens. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 234 (1931).
— — (5) SHWARTZMAN-Phänomen und Anaphylaxie. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 236 (1931).
— — (6) Das SHWARTZMANsche Phänomen bei kutanen Infektionen. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1579 (1931).
— — (7) Die Minimalzeit, die zur Präparation der Haut zum SHWARTZMAN-Phänomen notwendig ist. C. r. Soc. Biol. **107**, 1580 (1931).
— — (8) SHWARTZMAN-Phänomen und ARTHUS-Phänomen. C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 585 (1932).
— — (9) Das SANARELLIsche und SHWARTZMANsche Phänomen der hämorrhagischen Allergie. Ann. Inst. Pasteur **49**, 131 (1932).
— — (10) Beziehungen zwischen dem SHWARTZMANschen und ARTHUSschen Phänomen. Ann. Inst. Pasteur **50**, 89 (1933).
GROLL u. BORGER: (1) Die Sauerstoffatmung des Gewebes bei Entzündung und Reizung. Krkh.forsch. **2**, 220 (1926).
— u. SCHIEFERDECKER: (2) Die Sauerstoffatmung des überlebenden Nierengewebes, besonders bei Gewebsalterationen. Krkh.forsch. **2**, 195 (1926).
GROSS: Über das SHWARTZMANsche Allergiephänomen. Zbl. Bakter. I Orig. **122**, Beih. 96 (1931).
GROVE: (1) Über die Technik der Intracutanreaktion bei Asthma mit Rücksicht auf die Frage nach dem Wesen des epidemischen Asthmas (Ancona). Z. Immun.forsch. **62**, 28 (1929).
— (2) Studien über Anaphylaxie bei Kaninchen. I. Die Faktoren bei der Erzielung einer maximalen Überempfindlichkeit gegen Eiklar bzw. Pferdeserum. J. of Immun. **23**, 101 (1932).
— (3) II. Studium über die Einwirkung von Histamin, $BaCl_2$ und Epinephrin auf die isolierte glatte Muskulatur von Meerschweinchen und Kaninchen. J. of Immun. **23**, 125 (1932).
— (4) III. Über die Sensibilisierung von Kaninchen mit Vogelblutkörperchen. J. of Immun. **23**, 139 (1932).
— (5) IV. Über die SIMONDSche Erklärung der differenten Pathologie des akuten anaphylaktischen Shocks bei verschiedenen Tierarten und über die Rolle der glatten Muskulatur bei der akuten Anaphylaxie des Kaninchens. J. of Immun. **23**, 147 (1932).
GROW and HERMAN: Intracutanprüfungen bei 150 normalen Individuen. J. Allergy **7**, 108 (1936).
GYÖRGY: (1) Eiklarantigen in der Frauenmilch. Jb. Kinderheilk. **132**, 1 (1931).
— (2) Stoffwechsel und Immunbiologie der Haut. Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 10, S. 45. 1935.
— MORO u. WITEBSKY: (3) Eiklarempfindlichkeit bei Eczema infantum. Klin. Wschr. **1930 I**, 1012.
— — — (4) Weitere Beobachtungen über trophallergische Hautempfindlichkeit im frühen Kindesalter. Klin. Wschr. **1930 II**, 1435.
HAAG: (1) Untersuchungen über allergische Krankheiten. Klin. Wschr. **1932 II**, 1228.
— (2) Zur experimentellen Erforschung der allergischen Krankheiten. Klin. Wschr. **1933 II**, 1091.
— (3) Die Bedingungen zur Auslösung der allergischen Krankheiten. Klin. Wschr. **1935 I**, 264.
— (4) Zur ursächlichen Behandlung von Asthma und Heufieber. Klin. Wschr. **1935 II**, 1024.

HAAG: (5) Die Stellung des allergisch Erkrankten in der Geschwisterreihe. Klin. Wschr. **1936 I**, 923.
HAMBURGER u. MORO: Über die biologischen nachweisbaren Veränderungen des menschlichen Blutes nach Seruminjektion. Wien. klin. Wschr. **1903 I**.
— u. POLLAK: Über Inkubationszeit. Wien. klin. Wschr. **1910 II**, 1161.
HANHART: (1) Erbklinik der Idiosynkrasien. Einleitung. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1010.
— (2) Das Heufieber als Leitsymptom allergischer Veranlagung. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1163.
— (3) Das idiosynkrasische Bronchialasthma. (1.—5. Mitteilung). Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1757, 1799, 1877, 1916, 1993.
HANSEN: (1) Die Behandlung der Pollenallergie. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 210. Siehe auch unter W. BERGER und HANSEN.
— (2) Über Manifestationsbedingungen und Erscheinungsweisen der allergischen Reaktion beim Menschen. Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, 410 (1935).
— u. NACHMANN: (3) Über die Mannigfaltigkeit der allergischen Reaktionsformen beim Menschen. Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, 432 (1935).
HANZLIK: Über die Grundlagen des allergischen Phänomens. J. amer. med. Assoc. **82**, 2001 (1924).
HARKAVY: (1) Tabaküberempfindlichkeit bei Arteriosklerose und Angina pectoris. Proc. Soc. Biol. a. Med. **30**, 683 (1933).
— (2) Hautreaktion mit Tabakextrakt bei Rauchern und Nichtrauchern. J. Allergy **5**, 131 (1934).
— HEBALD and SILBERT: (3) Tabaküberempfindlichkeit bei Thromboangiitis obliterans. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 104 (1933).
— and ROSENBERG: (4) Hautüberempfindlichkeit gegenüber Extrakten aus Tabakblättern, -Pollen, -Samen und anderen Allergenen, bei 200 normalen Rauchern. J. Allergy **6**, 56 (1934).
HARLEY: (1) Die Reaktion der menschlichen Haut auf artfremde Sera. Lancet **1933 I**, 690.
— (2) Studien über Pollenallergen-Reagin-Gemische. Brit. J. exper. Path. **14**, 171 (1933).
— (3) Asthma. Immunbiologischer Mechanismus, Diagnose und Therapie. Lancet **1936 II**, 367.
HASSKÓ: Wirkung des ultravioletten Lichtes auf Komplement, Amboceptor, Agglutinin, die WASSERMANNsche Reaktion und die präzipitierende Eigenschaft des Serums. Biochem. Z. **226**, 462 (1930).
HAUROVITZ: Über die Bindung zwischen Antigen und präcipitierendem Antikörper. Hoppe-Seylers Z. **245**, 23 (1937).
HAUSSNER: Die Auslösung von Überempfindlichkeitserscheinungen durch körpereigene Eiweißsubstanzen und ihre klinische Bedeutung. Berl. klin. Wschr. **1912 I**, Nr 26.
HAXTHAUSEN: (1) Experimentelle kutane Überempfindlichkeit gegen Sublimat. Arch. f. Dermat. **170**, 378 (1934).
— (2) Experimentelle Untersuchungen über die Salvarsansensibilisierung der Haut. Arch. f. Dermat. **171**, 583 (1935).
— (3) Experimentelle Untersuchungen über Salvarsansensibilisierung. Nord. med. Tidskr. **1935**, 985.
HECHT, O.: Siehe bei A.
HEIDELBERGER: (1) Immunologisch spezifische Kohlehydrate. Chem. Rev. **3**, 403 (1927).
— PEDERSEN and TISELIUS: (2) Studien über Antikörper mit der Ultracentrifuge und mit Elektrophorese. Nature (Lond.) **138**, 165 (1936).
— — (3) Das Molekulargewicht der Antikörper. J. of exper. Med. **65**, 393 (1937).
HEIMANN: Über die Konkurrenz von Antigenwirkungen bei der Immunisierung mit Lipoiden. Z. Immun.forsch. **50**, 525 (1927).
HEINEMANN: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der serösen Entzündung bei Ratten, Kaninchen und Katzen. Beitr. path. Anat. **98**, 545 (1937).
HEINLEIN: Chronische Histaminvergiftung und Entzündung. Virchows Arch. **296**, 448 (1936).
HEIZER: Ein Fall von Asthma bronchiale bei einem zweijährigen Kinde. Inaug.-Diss. München 1911.
HEKTOEN and BOOR: (1) Simultane multiple Immunisierung. J. inf. Dis. **48**, 582 (1931).
— and COLE: (2) Präcipitogene Wirkung minimaler Ovalbuminmengen. J. inf. Dis. **50**, 171 (1932).

HEKTOEN and DELVES: (3) Progressive, selektive Adsorption der Präcipitine aus multivalenten Seren. J. inf. Dis. **52**, 237 (1932).
— and WELKER: (4) Präcipitinbildung bei Kaninchen, die durch intramuskuläre Injektion von an Aluminiumhydroxyd adsorbierten Antigenen allergisch gemacht wurden. J. inf. Dis. **53**, 309 (1933).
HEMPRICH: Zur Frage der experimentellen Glomerulonephritis. Z. exper. Med. **95**, 304 (1935).
HENRY: Hautkrankheiten bei allergischen Personen. South. med. J. **24**, 614 (1931).
HIRSZFELD: (1) Prolegomena zur Immunitätslehre. Klin. Wschr. **1931 II**, 2153.
— u. HALBER: (2) Untersuchungen über die serologische Spezifität pathologisch veränderter Organgewebe. Über die serologische Spezifität des tuberkulösen Käses. Z. Immun.-forsch. **85**, 447 (1935).
— et PROKOPOVICZ-WIERZBOWSKA: (3) Experimentelle Studien über den Mechanismus der Idiosynkrasie. C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 1295 (1924).
HLAVÁČEK: Eosinophilie der Nasenschleimhaut und der Nasenpolypen als Ausdruck einer allergischen Erkrankung. Mschr. Ohrenheilk. **69**, 1153 (1935).
HOCHREIN, M.: Siehe bei A.
HOCHWALD: (1) Allergiefragen und Vitamin C. Zbl. inn. Med. **56**, 769 (1935).
— (2) Anaphylaktischer Shock und Vitamin C. Z. exper. Med. **98**, 578 (1936).
— (3) Die Rolle reduzierender Substanzen bei der hyperergischen Reaktion. Klin. Wschr. **1936 I**, 894.
HOMMA: Pathologische und biologische Untersuchungen über die Eosinophilzellen und die Eosinophilie. Virchows Arch. **233**, 11 (1921).
HOOKER and BOYD: (1) Quantitative Betrachtungen über die vermutliche Aufnahme des injizierten Antigens in die gebildeten Antikörper. J. of Immun. **21**, 113 (1931).
— — (2) Die Antigeneigenschaft von Gelatine-diazoarsanilsäure. J. of Immun. **24**, 241 (1933).
HRUSZEK: Über die Beeinflußbarkeit der epicutanen Tuberkulinreaktion. Dermat. Wschr. **1935 II**, 1291.
HUBER and KOESSLER: Die Pathologie des Bronchialasthmas. Ann. int. Med. **30**, 689 (1922).
INTOSH, MC: Unterscheidung zwischen appendicaler Allergie und Appendicitis bei der Untersuchung von 310 Blinddärmen. South. med. J. **23**, 1147 (1930).
ISHIHARA: Über die Latenzzeit der passiven Anaphylaxie bei Kaninchen. Arb. med. Fak. Okayama **4**, 233 (1934).
IWANOFF: Beiträge zur passiven Anaphylaxie. Z. Hyg. **107**, 781 (1927).
JADASSOHN, J.: Siehe bei A.
JADASSOHN, W.: (1) Siehe bei A.
— (2) Experimentelle Untersuchungen bei einem Fall von Idiosynkrasie gegen Hühnerei. Schweiz. med. Wschr. **1926 II**, 667.
— (3) Allergiestudien bei der Ascaridenidiosynkrasie. Arch. f. Dermat. **156**, 690 (1928).
— (4) Eosinophilie und urticarielle Quaddel. Arch. f. Dermat. **166**, 458 (1932).
— u. SCHAAF: (5) Experimentelle Untersuchungen über den Mechanismus der urtikariellen Eiklaridiosynkrasie des Ekzemkindes. (Antigennatur, Pluralität der Antigene, Neutralisation des Antigens, Beziehung zur Anaphylaxie.) Z. Immun.forsch. **79**, 407 (1933).
— — (6) Zur Antigenanalyse der Milch. Z. Immun.forsch. **83**, 152 (1934).
— — (7) Untersuchungen über den Mechanismus der anaphylaktisch-urticariellen Reaktion (SCHULTZ-DALE-Versuche mit Haptenen). Arch. f. Dermat. **170**, 33 (1934).
— — (8) Zur Propeptantherapie nach LUITHLEN-URBACH. Arch. f. Dermat. **169**, 364 (1933).
— — (9) Experimentelle Beiträge zur Propeptantherapie. Klin. Wschr. **1935 I**, 793.
— — (10) Anaphylaxie und Allergie. Schweiz. med. Wschr. **1935 II**, 737.
— — u. RIEDMÜLLER: (11) Die Unterscheidung nahe verwandter Mikroorganismen durch den SCHULTZ-DALEschen Versuch. Klin. Wschr. **1934 I**, 879.
— u. ZARUSKI: (12) Idiosynkrasie gegen Sellerie. Arch. f. Dermat. **151**, 93 (1926).
— — (13) Idiosynkrasie gegen Kamillen. Schweiz. med. Wschr. **1927 II**, 868.
JEZIERSKI: Zur Pathologie des Asthma bronchiale. Dtsch. Arch. klin. Med. **85**, 342 (1905).
JORDAN u. MAYER: Allgemeinexantheme bei Meerschweinchen nach Sensibilisierung mit Schweineserum. Arch. f. Dermat. **164**, 285 (1931).

KÄMMERER, H.: Siehe bei A.

KAHN, M. H.: Das Elektrokardiogramm bei Asthma bronchale. Amer. J. med. Sci. **173**, 555 (1927).

KAHN, R. L.: (1) Studien über Sensibilisierung. Hautsensibilität und Präcipitinreaktion nach intracutaner Antigenzuführung. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 603 (1933).

— (2) Hautsensibilisierung und Präcipitinreaktion nach Injektion von erhitztem bzw. unerhitztem Serum. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 606 (1933).

— (3) Hautallergie in Abwesenheit von Serumpräcipitinen. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 608 (1933).

— (4) Antitoxische Immunität und Hautempfindlichkeit. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 609 (1933).

— (5) Fixation des antitoxischen Diphtheriepferdeserums in der Haut gegen Pferdeserum allergischer Kaninchen. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 611 (1933).

— (6) Spezifische Desensibilisierung von mit Proteinen sensibilisierten Kaninchen. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 613 (1933).

— (7) Die quantitative Bestimmung der Hautüberempfindlichkeit. J. of Immun. **25**, 265 (1933).

— (8) Quantitative Beziehung zwischen Hautempfindlichkeit und Präcipitingehalt des Serums. J. of Immun. **25**, 307 (1933).

— (9) Desensibilisierung von mit komplexen Proteinen sensibilisierten Kaninchen. J. of Immun. **25**, 317 (1933).

— (10) Erworbene Überempfindlichkeit von Kaninchen gegen verschiedene Bakterien. J. of Immun. **25**, 331 (1933).

— (11) Vergleich der Reaktion bei intravenöser und intracutaner Sensibilisierung mit Bakterien. J. of Immun. **25**, 339 (1933).

— (12) Die Desensibilisierung von Kaninchen, die gegen Bakterien überempfindlich gemacht wurden und die damit verbundenen Phänomene. J. of Immun. **25**, 347 (1933).

— (13) Natürliche Empfindlichkeit der Kaninchen gegenüber Bakterien. J. of Immun. **25**, 363 (1933).

— and MACDERMOTT: (14) Bindung zwischen spezifischen Antigenen und der Haut eiweißimmunisierter Kaninchen. J. of Immun. **27**, 125 (1934).

KALJSER: Zur Kenntnis der allergischen Affektionen des Verdauungskanals vom Standpunkt des Chirurgen aus. Arch. klin. Chir. **188**, 36 (1937).

KAISERLING u. MATHIES: Die allergisch-hyperergische Gewebsreaktion der entnervten Niere. Virchows Arch. **295**, 458 (1935).

— u. OCHSE: Vergleichende Untersuchungen über die allergisch-hyperergische Reaktion des Magen-Darmtractus. Virchows Arch. **298**, 177 (1937).

KALLÓS, P.: (1) Über das Vorkommen von Eosinophilzellen im Sekret der Nase, der Nebenhöhlen und der Tonsillen. Acta otolaryng. (Stockh.) **22**, 107 (1935).

— u. KALLÓS-DEFFNER: (2) Siehe bei A.

— — (3) Experimentelle Untersuchungen über Salvarsanallergie. Klin. Wschr. **1935 II**, 1074.

— — (4) Experimentelle Untersuchungen zur Calciumtherapie allergischer Zustände. Klin. Wschr. **1935 II**, 1247.

— — (5) Über die Beeinflussung von Antigen (Pferdeserum) durch Ultraviolettbestrahlung. Klin. Wschr. **1935 II**, 1392.

— u. PAGEL: (6) Experimentelle Beiträge zur Pathologie des Asthma bronchale. Acta med. scand. (Stockh.) **91**, 292 (1937).

KALLÓS-DEFFNER: Über Kaliumgehalt des Blutserums im Fieber. Acta med. scand. (Stockh.) **85**, 221 (1935).

KAMEKURA: Untersuchungen über den Einfluß des Ultraviolettlichtes auf die Immunität und die Immunitätsreaktionen. Z. Immun.forsch. **43**, 63 (1925).

KARASAWA: Über Anaphylaxie, erzeugt mit pflanzlichem Antigen. Z. Immun.forsch. **5**, 509 (1910).

KARSNER, HOWARD, ECKER and JACKSON: (1) SHWARTZMAN-Phänomen im Kaninchenmagen. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 319 (1931).

— and MORITZ: (2) Pathologische Histologie des SHWARTZMAN-Phänomens. J. of exper. Med. **60**, 34 (1934).

KAYSER: Klinische und experimentelle Studien zur Kalktherapie, speziell beim Asthma bronchiale. Z. exper. Path. u. Ther. **16**, 369 (1914).
KELLAWAY: Die Anaphylaxie des isolierten Rattenuterus. Brit. J. exper. Path. **11**, 72 (1930).
— and COWELL: Unspezifische Desensibilisierung. Brit. J. exper. Path. **3**, 268 (1922).
KELLETT: Der Nachweis einer umgekehrten Anaphylaxie beim Menschen. J. Bacter. **43**, 503 (1936).
KENDALL, ALEXANDER and HOLMES: (1) Über den Einfluß des Formaldehyds auf die Kontraktion der glatten Muskulatur bei der Anaphylaxie. J. inf. Dis. **41**, 137 (1927).
— and VARNEY: (2) Die physiologische Reaktion auf Histamin bei direkter Applikation auf die Mucosa des isolierten Meerschweinchendarmes. J. inf. Dis. **41**, 143 (1927).
— — (3) Anaphylaktische Kontraktion des überlebenden Meerschweinchendarmes, veranlaßt durch Antigenapplikation auf die Mucosa. J. inf. Dis. **41**, 156 (1927).
KENNEDY: Bemerkungen zur Nahrungsmittelallergie. Brit. med. J. **1932**, Nr 3729, 1167.
KIELANOWSKI et SELZER: Eine histologische Studie über das SHWARTZMAN-Phänomen. C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 648 (1934).
KISHIOKA: (1) Serologische Studien mit Nierengewebe. Über die Organspezifizität des Niereneiweißes. Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) **45**, 1640 (1933).
— (2) Über die Iso- und Autoantikörperbildung durch Nierenantigene. Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) **45**, 1782 (1933).
— (3) Über die Organspezifizität des Lebereiweißes. Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) **46**, 460 (1934).
— (4) Über die Iso- und Autoantikörperbildung durch Leberantigene. Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) **46**, 877 (1934).
KLINGE: (1) Versuche über die Auslösbarkeit hyperergischer Entzündungserscheinungen an überlebenden Organen sensibilisierter Kaninchen. Krkh.forsch. **3**, 174 (1926).
— (2) Hyperergie. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 209.
— u. KNEPPER: (3) Nephrotoxine und hyperergische Nephritis. Verh. dtsch. path. Ges. **28**, 181 (1935).
KLOPSTOCK, A.: (1) Untersuchungen über Anaphylaxie gegenüber Lipoiden. Z. Immun.-forsch. **48**, 97, 141 (1926).
— (2) Immunität und Verwandtes. Jber. Physiol. **1928**, 833.
— u. SELTER: (3) Zur Kenntnis der Konkurrenz der Lipoidantigene. Z. Immun.forsch. **55**, 304 (1928).
— — (4) Über chemospezifische Antigene. Z. Immun.forsch. **55**, 118 (1928).
— — (5) Die Manifestation chemospezifischer Antigenfunktionen in einfachen Gemischen. Z. Immun.forsch. **55**, 450 (1928).
— — (6) Über die Eignung von Lipoiden zur Manifestation chemospezifischer Antigenfunktionen. Z. Immun.forsch. **57**, 174 (1928).
— — (7) Anaphylaxiereaktionen mit chemospezifischen Antigenen. Z. Immun.forsch. **63**, 463 (1929).
KLOPSTOCK, F: Über den Einfluß von Heparin und Germanin auf Immunreaktionen. Z. Immun.forsch. **75**, 348 (1932).
KNEPPER: (1) Allergie und Eklampsie. Klin. Wschr. **1934 II**, 1751.
— (2) Über die Lokalisierung der experimentellen allergischen Hyperergie. Virchows Arch. **296**, 364 (1936).
— (3) Die Ionenkonzentration der allergisch-hyperergischen Entzündung. Klin. Wschr. **1937 I**, 188.
— (4) Zur Beeinflussung antigenhaltiger Seren durch Ultraviolettbestrahlung. Klin. Wschr. **1937 I**, 352.
— u. WAALER: (5) Lungenbefunde beim akuten anaphylaktischen Shock des Kaninchens. Virchows Arch. **296**, 465 (1936).
KNOTT and BRUCE PEARSON: Eosinophilie bei allergischen Zuständen. Guy's Hosp. Rep. **84**, 230 (1934).
KOENIGSFELD: Experimentelle Untersuchungen über Idiosynkrasie. Z. klin. Med. **102**, 129 (1925).
KOESSLER and LEWIS: Demonstration des Bronchospasmus beim Meerschweinchen. Ann. int. Med. **39**, 163 (1927).

KRAUS u. NOVOTNY: Zur Theorie FRIEDBERGERS über Anaphylaxie. Z. Immun.forsch. **3**, 683 (1909).

KRAUSPE: Über allergische Gefäßentzündung. Vortrag. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1282.

KRENZER: Versuche, Meerschweinchen durch hustende Phthisiker zu infizieren. Ein Beitrag zur Frage der Tröpfcheninfektion bei Tuberkulose. Z. Hyg. **114**, 308 (1933).

KRITSCHEWSKY: (1) Zur Auffassung des anaphylaktischen Shocks als ein physikalisch-chemisches Phänomen. Begründung der Metaballodispersttheorie. Zbl. Bakter. I Orig. **92**, 277 (1924).

— and BIRGER: (2) Beitrag zur zellulären und humoralen Theorie der Anaphylaxie und ähnlicher Prozesse. J. of Immun. **9**, 339 (1924).

— u. FRIEDE: (3) Über die Pathogenese des anaphylaktischen Shocks und der ihm verwandten und ähnlichen Prozesse. Z. Immun.forsch. **43**, 1 (1925).

— — (4) Über die Existenz der zellulären Anaphylaxie. Aktive zelluläre Anaphylaxie bei Hunden. Zbl. Bakter. I Orig. **96**, 56 (1925).

— — (5) Über die zelluläre Natur des anaphylaktischen Shocks. Z. Immun.forsch. **50**, 489 (1927).

— — (6) Über die zelluläre Natur des anaphylaktischen Shocks bei der Anaphylaxie gegen Erythrocyten. Z. Immun.forsch. **54**, 303 (1928).

— — (7) Über die zelluläre Natur des anaphylaktischen Shocks. Z. Immun.forsch. **64**, 493 (1929).

— e GALANOWA: (8) Untersuchungen über das Wesen der erworbenen Immunität. Die Immunität der Uterusmuskulatur gegenüber Br. abortus Bang. Giorn. Batter. **14**, Nr 2 (1935).

— — (9) Neue Wege zum Studium der Immunität und Allergie bei Infektionskrankheiten. Z. Hyg. **117**, 263 (1935).

KURTZ, SOX and MANWARING: Der Protein-Krystalloidkomplex als antigene Einheit. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 138 (1932).

LANDSTEINER: (1) Siehe bei A.

— (2) Immunochemische Spezifizität. Fondaz. A. Volta-Rom, Atti dei conv. **3**, 61 (1934).

— and JACOBS: (3) Anaphylaxie, hervorgerufen durch Arsphenamin. J. of exper. Med. **64**, 717 (1936).

— u. VAN DER SCHEER: (4) Über die Spezifizität serologischer Reaktionen mit einfachen chemischen Verbindungen (Hemmungsreaktionen). Acta Soc. Medic. fenn. **15 A**, 3 (1932).

LASCH u. ROLLER: Über die Giftwirkung konzentrierter Salzlösungen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **179**, 459 (1935).

LASOWSKY u. KOGAN: Die Beteiligung des Nervensystems an allergischen Prozessen. Morphologische Veränderungen der Nervenfasern bei norm- und hyperergischer Entzündung der Skeletmuskulatur. Virchows Arch. **292**, 428 (1934).

LAUF: Untersuchungen über die Salvarsanüberempfindlichkeit des Meerschweinchens. Z. Immun.forsch. **86**, 94 (1935).

LEHMANN-FACIUS: Über Cytolysine gegen arteigene Zellen und Krebszellen. Frankf. Z. Path. **47**, 285 (1934).

LEHMANN, W.: Eine neue Methode der passiven Übertragung einer Überempfindlichkeit auf Meerschweinchen. Arch. f. Dermat. **167**, 634 (1933).

LEHNER, E. u. RAJKA: (1) Siehe bei A.

— — (2) Die Veränderungen der entzündlichen Reaktion nach wiederholter Injektion allergenartiger Substanzen in dieselbe Hautstelle. Über die künstliche Sensibilisierung der Haut. Krkh.forsch. **5**, 57 (1928).

— u. URBÁN: (3) Über die Veränderungen der Reaktion der Haut nach wiederholten Lichteinwirkungen auf dieselbe Hautstelle. Krkh.forsch. **4**, 381 (1927).

LEITNER: Über Calciumtherapie bei Tuberkulose und Allergosen. Fortschr. Ther. **11**, 658 (1935).

LEMIERRE, LÉON-KINDBERG et LÉVESQUE: Asthma und Bronchitis muco-membranacea. (Ein autoptisch untersuchter Fall von tödlichem Asthma.) Presse méd. **1923 II**, 613.

LESIGANG: Die Nirvanolkrankheit. Mschr. Kinderheilk. **40**, 289 (1928).

LETTERER: (1) Versuche über Umstimmung der Gewebsreaktion nach wiederholter Injektion von arteigenem Eiweiß. Zbl. Gynäk. **1931 II**, 2189.

LETTERER: (2) Experimentelle Beobachtungen über allergische Reaktionen am lebenden Glomerulus des Frosches und ihre Beziehungen zur aktiven Glomerulonephritis. Zbl. Path. **58**, Sonderbd., 121 (1933).
— (3) Beobachtungen an in die Bauchhöhle implantierten Leberstücken. Verh. dtsch. path. Ges. **27**, 254 (1934).
— (4) Neue Untersuchungen über die Entstehung des Amyloids. Virchows Arch. **293**, 34 (1934).
LEYDEN: (1) Über Bronchial-Asthma. Dtsch. mil.ärztl. Z. **15**, 51 (1886).
— (2) Über Bronchial-Asthma. Berlin: Mittler und Sohn 1886.
LICHTWITZ: Arzneibehandlung der Funktionsstörungen der glatten Muskulatur. Klin. Wschr. **1925 II**, 2353.
LITZNER: Über allergische Reaktionen der Harnorgane. Med. Klin. **1936 I**, 523.
LÖFFLER, W.: Über eine gut dosierbare Belladonnamedikation. Schweiz. med. Wschr. **1924 II**, 657.
LONGCOPE: Unempfänglichkeit für Sensibilisierung und anaphylaktischen Shock. J. of exper. Med. **36**, 627 (1922).
LUISADA: (1) Beitrag zur Pathogenese und Therapie des Lungenödems und des Asthma cardiale. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **132**, 313 (1928).
— (2) Über Lungendynamik. Erg. inn. Med. **47**, 92 (1934).
MAAS, TH. A.: Siehe bei A.
MACKENZIE and LEAKE: Die Antigen-Antikörperrelation und die Empfänglichkeit für die Serumkrankheit. J. of exper. Med. **33**, 601 (1921).
MANOILOFF: Über Idiosynkrasie gegen Brom und Chininsalze als Überempfindlichkeitserscheinungen. I. Mitt. Z. Immun.forsch. **11**, 425 (1911).
— II. Mitt. Zbl. Bakter. I Orig. **67**, 540 (1913).
MANTEUFEL u. PREUNER: (1) Experimentelle Untersuchungen über den anaphylaktischen Shock als Modellversuch für allergische Krankheiten. Z. Immun.forsch. **80**, 65 (1933).
— u. WICHELHAUSEN: (2) Experimentelle Anaphylaxie beim Meerschweinchen mit Pflanzenantigenen. Z. Immun.forsch. **80**, 460 (1933).
MANWARING, CHILCOTE and HOSEPIAN: Kapillarpermeabilität im anaphylaktischen Zustand. J. amer. med. Assoc. **80**, 303 (1923).
— and KUSAMA: Die Analyse der anaphylaktischen bzw. Immunitätsreaktion der isolierten Meerschweinchenlunge. J. of Immun. **2**, 157 (1917).
— MARINO and BOONE: Erythrocytenanaphylaxie bei Hunden. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 651 (1927).
MARCHAND: (1) Beitrag zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Bronchialasthmas. Beitr. path. Anat. **61**, 251 (1916).
— (2) Ein neuer Fall von Asthma bronchiale mit anatomischer Untersuchung. Dtsch. Arch. klin. Med. **127**, 184 (1918).
MARKIN: Bericht über die Ergebnisse des PRAUSNITZ-KÜSTNERschen Versuches bei 100 Allergiefällen. J. Allergy **2**, 285 (1931).
MARRACK: (1) Chemie der Antigene und Antikörper. London: H. M. Stat. Office 1934.
— and F. C. SMITH: (2) Quantitative Immunitätsreaktionen. Die Verbindung von Antikörpern mit einfachen Haptenen. Brit. J. exper. Path. **13**, 394 (1932).
MASUGI: (1) Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephro- bzw. Hepatotoxin. Beitr. path. Anat. **91**, 82 (1933); **92**, 429 (1934).
— u. SATO: (2) Über die allergische Gewebsreaktion der Niere. Ein experimenteller Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis und der Periarteriitis nodosa. Virchows Arch. **293**, 615 (1934).
MELLI: Über die Entstehung der lokalanaphylaktischen Erscheinungen. Policlinico, sez. med. **38**, 556 (1931).
MELTZER: Bronchialasthma, ein anaphylaktisches Phänomen. J. amer. med. Assoc. **55**, 1021 (1910).
MENKIN, V.: (1) Fixation von vitalfärbenden Substanzen in entzündeten Gebieten. J. of exper. Med. **50**, 171 (1929).
— (2) Ein Maß der Kapillarpermeabilität in Entzündungsherden. J. of exper. Med. **51**, 285 (1930).
— (3) Fixation von Metall in Entzündungsherden. J. of exper. Med. **51**, 879 (1930).

MENKIN V.: (4) Fixation von Trypanblau in Entzündungsherden bei Fröschen. J. of exper. Med. **53**, 179 (1931).
— (5) Fixation von Bakterien und von korpuskulären Elementen in Entzündungsherden. J. of exper. Med. **53**, 647 (1931).
— (6) Eine weitere Studie über die Fixation bei entzündlichen Reaktionen. J. of exper. Med. **56**, 157 (1932).
— (7) Über den Mechanismus der Erhöhung der Capillarpermeabilität bei Entzündung. Eine Kritik der Histaminhypothese. J. of exper. Med. **64**, 485 (1936).
MEYER, A.: Unspezifische Allergie. Klin. Wschr. **1935 I**, 41, 73.
MEYER, K.: (1) Versuche über Komplementbindung bei Helminthiasis und über die chemische Natur des Bandwurmantigens. Z. Immun.forsch. **7**, 732 (1910).
— (2) Über Anaphylaxieversuche mit Lipoiden. Z. Immun.forsch. **21**, 654 (1914).
— u. ALEXANDER: (3) Versuche über die anaphylaktogene Wirkung kristalloider Substanzen. Über Atoxylüberempfindlichkeit. Biochem. Z. **146**, 217 (1924).
MICHAELIS, L.: Siehe bei A.
MICHELAZZI: (1) Über die Natur und Unspezifität des SHWARTZMAN-Phänomens. Pathologica (Genova) **25**, Nr. 504 (1933).
— (2) Das SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen bei Staphylokokken und Tuberkuloseinfektion. (Tuberkulöse Heteroallergie.) Boll. Ist. sieroter. milan. **14**, 105 (1935).
— (3) Lokale Immunität und das SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen. Giorn. Batter. **14**, No 5 (1935).
— (4) Das SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen bei verschiedenen Immunitätszuständen. Giorn. Batter. **14**, No 5 (1935).
MIESCHER: Beiträge zur Ekzemfrage. Zur Frage der Spezifität der ekzematösen Hautreaktion. Arch. f. Dermat. **173**, 117 (1935).
MIGOUNOW: Über das Phänomen der intravasculären hyperergischen Reaktion. Acta rheumatol. **6**, Nr 23 (1934).
MILFORD: Die spezifische Wirksamkeit von Pollenöl. J. Allergy **1**, 331 (1930).
MÖNCKEBERG: Zur pathologischen Anatomie des Bronchialasthmas. Verh. dtsch. path. Ges. **14**, 173 (1909).
MORITZ, ALAN RICHARDS and MORLEY: SHWARTZMAN-Phänomen im Kniegelenk von Kaninchen. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 231 (1931).
MORO, E. (1) Siehe bei A.
— u. KELLER: (2) Über die Parallergie. Klin. Wschr. **1935 I**, 1.
MORRIS: Die Beziehungen zwischen Antianaphylaxie und Antikörpergleichgewicht. I. Die Rolle eines Übermaßes an zirkulierenden Antikörpern bei der Überempfindlichkeit. J. of exper. Med. **64**, 641 (1936).
NÄGELI, O.: (1) Über fixe Arzneiexantheme. Klin. Wschr. **1927 I**, 25.
— (2) Einige Bemerkungen über in vitro-Experimente bei Hautüberempfindlichkeit. Klin. Wschr. **1932 I**, 853.
— DE QUERVAIN u. STALDER: (3) Nachweis des zellulären Sitzes der Allergie beim fixen Antipyrinexanthem. (Autotransplantation, Versuche in vitro.) Klin. Wschr. **1930 I**, 924.
NATHAN, E.: (1) Über experimentelle Sensibilisierungs- und Allergieerscheinungen der Haut gegenüber Myosalvarsan. Die Bedeutung der experimentellen Salvarsanüberempfindlichkeit für einige Probleme der Idiosynkrasie- und Allergieforschung. Klin. Wschr. **1929 II**, 2278.
— u. GRUNDMANN: (2) Über den Nachweis reaktionsverstärkender Substanzen im Serum von Salvarsantoxidermien bei der Salvarsan-Hautreaktion salvarsanüberempfindlicher Personen. Dermat. Z. **60**, 127 (1931).
— u. P. KALLÓS: (3) Serumkrankheit beim Menschen nach experimenteller Sensibilisierung mit Meerschweinchenserum (zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Idiosynkrasie). Arch. f. Dermat. **167**, 129 (1932).
— u. MUNK: (4) Über experimentelle Sensibilisierungs- und Allergieerscheinungen der Haut gegenüber Salvarsan. Klin. Wschr. **1928 II**, 1125; **1929 II**, 1354.
— — u. GRUNDMANN: (5) Über experimentelle Sensibilisierungs- und Allergieerscheinungen der Haut gegenüber Myosalvarsan. Klin. Wschr. **1929 II**, 1714.
— u. STERN: (6) Chemische Analyse der Hautüberempfindlichkeit bei einem Fall von Resorcinidiosynkrasie. Dermat. Wschr. **1930 II**, 1471.

NICOLLE: Beiträge zum Studium des ARTHUS-Phänomens. Ann. Inst. Pasteur Paris **21**, 128 (1907).

NISSL, F.: Zit. nach DOERR (5), S. 838.

OHIWA: Beiträge zum Studium über Bildung und Isolierung der Antikörper I—III. Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) **49**, 691, 1044, 1189 (1934). Deutsche Zusammenfassung.

OKAZAKI: Über die Blasenbildung auf der tierischen Haut und den Antikörpergehalt in der Blasenflüssigkeit. Arb. med. Fak. Okayama **3**, 357 (1933).

OPIE, E. L.: (1) Entzündliche Reaktion beim immunen Tier, hervorgerufen durch das Antigen (ARTHUS-Phänomen) und ihre Beziehung zu den Antikörpern. J. of Immun. **9**, 231 (1924).

— (2) Desensibilisierung durch lokale Antigenwirkung (ARTHUS-Phänomen). J. of Immun. **9**, 247 (1924).

— (3) Akute Entzündung, hervorgerufen bei einem Versuchstier durch Antikörper nach Vorbehandlung mit Antigen. J. of Immun. **9**, 255 (1924).

— (4) Die Pathogenese der spezifisch-entzündlichen Reaktion (ARTHUS-Phänomen) bei immunisierten Tieren. J. of Immun. **9**, 259 (1924).

— and FURTH: (5) Anaphylaktischer Shock, hervorgerufen durch Antikörper bei mit dem homologen Antigen sensibilisierten Tieren (umgekehrte passive Anaphylaxie). J. of exper. Med. **43**, 469 (1926).

OPPENHEIMER: (1) Elektrokardiographische Studien an kleinen Warmblütern. Z. exper. Med. **28**, 96 (1922).

— u. KOENIGSFELD: (2) Elektrokardiographische Untersuchungen beim anaphylaktischen Shock des Meerschweinchens. Z. exper. Med. **28**, 106 (1922).

ORIEL, G. H.: (1) Siehe bei A.

— (2) Weitere Betrachtungen über die Biochemie asthmatischer Zustände. Unter besonderer Berücksichtigung der „Proteose" des Urins. Lancet **1933 II**, 406.

ORUDSCHIEW: Über die Beziehungen der hämolytischen Hammelblutamboceptoren zu den Receptoren des Meerschweinchens. Z. Immun.forsch. **16**, 268 (1913).

OTTO, R.: (1) Siehe bei A.

— (2) Das THEOBALD SMITHsche Phänomen. v. LEUTHOLD-Gedenkschrift, Bd. 1, S. 153. 1906.

— (3) Zur Geschichte der Meerschweinchenanaphylaxie und Antianaphylaxie. Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1170.

— (4) Die Bedeutung der Serumkrankheit für die Überempfindlichkeitsforschung. Zbl. Bakter. I Ref. **101**, 478 (1931).

— (5) Über den Einfluß des Formalins auf die sensibilisierende und anatoxische Eigenschaft des Serumeiweißes und über die antianaphylaktische Wirkung der Formolsera. Ann. Soc. Medic. fenn. **15** A, 5 (1932).

— u. ADELSBERGER: (6) Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen des anaphylaktischen Reaktionskörpers zum sog. atopischen Reagin bei der Serumüberempfindlichkeit. Z. Hyg. **113**, 16 (1932).

PAGEL: (1) Zur Morphologie der Überempfindlichkeits- und Immunitätserscheinungen. Z. exper. Med. **77**, 396 (1931).

— (2) Zur Pathologie des Asthma bronchale. Virchows Arch. **286**, 580 (1932).

PASTEUR VALLERY-RADOT, GIROUD et HUGO: (1) Versuch, die Pollenüberempfindlichkeit des Menschen auf Versuchstiere zu übertragen. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 893 (1929).

— MAURIC, HUGO et GIROUD: (2) Sensibilisierung von Kaninchen durch Proteinextrakte. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 625 (1931).

— — — — (3) Ein neuer Test der Anaphylaxie beim Menschen: Das Serum eines allergischen Menschen erzeugt bei einem homolog mit dem spezifischen Antigen sensibilisierten Kaninchen Shock. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 627 (1931).

— — — — (4) Die passive Anaphylaxie. Studie über die passive Übertragbarkeit von Überempfindlichkeiten des Menschen auf Kaninchen. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 795 (1931).

— — — — (5) Injektionen von Gemischen aus Serum eines überempfindlichen Menschen mit dem in Frage kommenden Antigen bei Kaninchen. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 797 (1931).

— — — — (6) Studie über die passive Übertragung des anaphylaktischen Antikörpers von Menschen auf Meerschweinchen. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1210 (1931).

Pasteur Vallery-Radot, Mauric, Hugo et Giroud: (7) Die lokale passive Anaphylaxie, ihre Verwendung in der Diagnostik des anaphylaktischen Zustandes. Presse méd. **1932 I**, 521.

Pedden, Tainter and Cameron: Bronchodilatatorwirkung bei experimentellem Bronchospasmus parasympathischen Ursprungs. J. of Pharmacol. **55**, 242 (1935).

Peipers: Über die Frage der Identität des Hausstauballergens. Z. Immun.forsch. **71**, 359 (1931).

Perutz: Beiträge zur Klinik, Pathogenese und Therapie der Terpentindermatitis. Arch. f. Dermat. **152**, 617 (1926).

Pfeiffer, H. u. Hertle: Über Anaphylaxie gegen artgleiches, blutfremdes Eiweiß. Z. Immun.forsch. **10**, 541 (1911).

Pick, E. P. u. Silberstein: (1) Siehe bei A.

— u. Hashimoto: (2) Sensibilität und anaphylaktischer Shock der überlebenden Meerschweinchenleber. Z. Immun.forsch. **21**, 237 (1914).

Pilcher II and S. Lewis: Die urticarielle Hautreaktion normaler und sensibilisierter Meerschweinchen. J. of Immun. **25**, 11 (1933).

Pines and Hymans: Zusammenhang zwischen allergischer Krankheit und Hautreaktion. J. Allergy **4**, 19 (1932).

Pirquet, Cl. v.: (1, 2) Siehe bei A.

— u. Schick: (3) Siehe bei A.

— (4) Die frühzeitige Reaktion bei der Schutzpockenimpfung. Wien. klin. Wschr. **1906 I**, 855.

— (5) Ist die vaccinale Frühreaktion spezifisch? Wien. klin. Wschr. **1906 II**, 1007.

— (6) Allergie. Münch. med. Wschr. **1906 II**, 1457.

— (7) Eine Theorie des Blatternexanthems. Wien. klin. Wschr. **1907 I**, 271.

— (8) Tuberkulindiagnose durch Hautimpfung. Stzg Berl. med. Ges., 15. Mai **1907**.

— (9) Über Tuberkulinimpfung I—II. Dtsch. med. Wschr. **1907 I**, 565, 905.

— (10) Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberkulose im Kindesalter. Wien. med. Wschr. **1907 I**, 28.

— (11) Zur Theorie der Infektionskrankheiten. (Überreicht am 2. 4. 1903 der Akademie der Wissenschaften Wien.) Akad. Anz. Wien, math.-naturwiss. Klasse **45**, 77 (1908).

Plaut: Untersuchungen über das Shwartzman-Phänomen. Z. Immun.forsch. **83**, 490 (1934).

Posselt: Zur vergleichenden Pathologie der Bronchitis fibrinosa und des Asthma bronchiale. Prag. med. Wschr. **1899**, 181, 588, 590, 612, 622, 634, 645, 656.

Prausnitz, C.: Siehe bei A.

— u. Küstner: Studien über die Überempfindlichkeit. Zbl. Bakter. I Orig. **86**, 160 (1921).

Rackemann: Kann Überempfindlichkeit erworben werden? J. amer. med. Assoc. **84**, 489 (1925).

— and Simon: Die Technik der intracutanen Testung; Resultate der intracutanen Testung mit den üblichen Allergenen bei normalen Versuchspersonen. J. Allergy **6**, 184 (1935).

Ramsdell: (1) Die Wirkung des Trypanblaus auf die Sofortreaktion (Arthus-Phänomen) der Haut von Kaninchen und Meerschweinchen. J. of Immun. **15**, 305 (1928).

— (2) Übertragung von in menschlichem Serum enthaltenen Antikörpern auf Meerschweinchenhaut. J. of Immun. **19**, 411 (1930).

Ratner: (1) Eine mögliche Erklärung für die Pferdeserumanaphylaxie des Menschen. J. amer. med. Assoc. **94**, 2046 (1930).

— and Greenburgh: (2) Eiweißüberempfindlichkeit bei Mutter und Kind. J. amer. med. Assoc. **97**, 878 (1931).

— and Gruehl: (3) Respiratorische Anaphylaxie (Asthma) und Ricinvergiftung, hervorgerufen durch Ricinusbohnenstaub. Amer. J. Hyg. **10**, 236 (1929).

— — (4) Kongenitale Überempfindlichkeit, übertragen in 3 Generationen. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 679 (1929).

— — (5) Das Durchtreten nahrungseigener Proteine durch den normalen Magen-Darmkanal. J. clin. Invest. **13**, 517 (1934).

— Jackson and Gruehl: (6) Respiratorische Anaphylaxie. Amer. J. Dis. Childr. **34**, 23 (1927).

Reed: Über die Einwirkung von Heparin auf den anaphylaktischen Shock. J. of Immun. **18**, 181 (1930).

REICHEL: (1) Ursolvergiftung und anaphylaktischer Shock bei Meerschweinchen und Kaninchen. Z. exper. Med. **92**, 764 (1934).
— (2) Über die experimentelle Ursolüberempfindlichkeit des Meerschweinchens. Z. exper. Med. **92**, 772 (1934).
— (3) Ursoldermatitis nach diagnostischer Hauttestung mit Ursol. Slg Vergiftgsfälle **5**, 21 (1934).
RICHET, CH.: Siehe bei A.
RIEHM: Beitrag zur Begriffsbestimmung in der Allergielehre. Die Beziehungen zwischen Anaphylaxie und Immunität. Klin. Mbl. Augenheilk. **92**, 721 (1934).
RIGLER: (1) Allergie und Fermentschutz des Organismus. Vortrag Frankf. med. Ges. Klin. Wschr. **1935 II**, 1269.
— (2) Über die Darmschleimhaut als Ausgangsmaterial eines entgiftend und antiallergisch wirkenden Organpräparates (Torantil). Münch. med. Wschr. **1936 I**, 15.
RITTMANN: Pharmakologische Untersuchungen an der menschlichen Bronchialmuskulatur. Wien. med. Wschr. **1924 II**, 2057.
ROBERT: Beiträge zur Ekzemfrage. Untersuchungen über die Wirkung von Mikrobentoxinen auf die Haut. Arch. f. Dermat. **173**, 267 (1935).
RÖSLI: Zur Spezifität der Anaphylaxie. Zbl. Bakter. I Orig. **112**, 151 (1929).
RÖSSLE: (1) Die geweblichen Äußerungen der Allergie. Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 609.
— (2) Allergie und Pathergie. Klin. Wschr. **1933 I**, 574.
— (3) Zur Kritik der allergischen Entzündung. Bemerkungen zu der Arbeit von GRAFF. Virchows Arch. **299**, 359 (1937).
ROTH u. SZAUTER: Organanaphylaxie. Klin. Wschr. **1932 I**, 456.
ROTHLIN: (1) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise einiger Substanzen auf überlebende Gefäße. Biochem. Z. **111**, 299 (1920).
— (2) Experimentelle Untersuchungen über Resorption und Wirkungsweise des glukonsauren Calciums. Z. exper. Med. **70**, 634 (1930).
— (3) Die physiologischen Grundlagen der Calciumtherapie. Coimbra méd. **2**, No 8 (1935).
RÜHL: Über Störungen des Sauerstoffdurchtritts in der Lunge. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **158**, 282 (1930).
RUPP: Die Durchlässigkeit der Plazenta und der Eihäute für Antigene, Antikörper und Inkrete. Arch. Gynäk. **143**, 80 (1929).
SABY et PAUPARD: Experimentelle Ergebnisse mit der Proteose von ORIEL. Bull. Soc. franç. Dermat. **42**, No 2, 200 (1935).
— et RAYMOND: Der Stoff von ORIEL, sein Platz unter den Desensibilisierungsmethoden. Arch. méd. mil. **103**, 613 (1935).
SACHS, H.: (1, 2, 3) Siehe bei A.
— (4) Zur Kenntnis der Kombinationsimmunisierung. Acta Soc. Medic. fenn. **15** A, 7 (1932).
— (5) Diagnostische Anwendung der Immunitätserscheinungen. Fondaz. A. Volta-Rom, Atti dei conv. **3**, 216 (1934).
— u. NATHAN: (6) Immunisierungsversuche mit gekochtem Hammelblut nebst Bemerkungen über Antiserumanaphylaxie. Z. Immun.forsch. **19**, 235 (1913).
SALÉN: (1) Spezifisches Allergen aus Menstruationsblut. Acta med. scand. (Stockh.) **59**, 494 (1934).
— u. JUHLIN-DANNFELT: (2) Über das Vorkommen von sogenannter latenter Allergie. Gleichzeitig einige Gesichtspunkte über gewisse, prinzipiell bedeutungsvolle Allergieprobleme. Acta med. scand. (Stockh.) **86**, 505 (1935).
SALLENBACH: Untersuchungen über die Eiklar- und Storm-Reaktion. Arch. f. Dermat. **165**, 198 (1932).
SAMSON u. GÖTZ: Körpereiweiß und Arzneimittelallergie. Z. exper. Med. **52**, 121 (1926).
SANARELLI: Experimentelle Cholera. Ann. inst. Pasteur Paris **38**, 11 (1924).
SAVY et THIERS: Ernährungsallergie und Harnproteose. Rev. méd.-chir. Mal. Foie etc. **10**, 5—41 (1935).
SCHEEF: Allergische Erscheinungen nach Torantil-Injektion. Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1740.
SCHIEMANN u. H. MEYER: Versuche über passive Anaphylaxie an weißen Mäusen. Z. Hyg. **106**, 607 (1926).

Schilling-Siengalewicz u. Bieloszabski: Zur Frage der Antikörper gegenüber arteigenen Organen. Z. Immun.forsch. **73**, 31 (1931).
Schittenhelm, A.: (1) Siehe bei A.
— (2) Eiweißabbau, Anaphylaxie und innere Sekretion. Dtsch. med. Wschr. **1912 I**, 489.
— Erhardt u. Warnat: (3) Über den K- und Ca-Gehalt von Blut und Organen des Kaninchens und des Hundes und seine Veränderungen beim sensibilisierten und anaphylaktischen Tier. Z. exper. Med. **58**, 662 (1927).
— u. Stockinger: (4) Über die Idiosynkrasie gegen Nickel („Nickelkrätze") und ihre Beziehung zur Anaphylaxie. Z. exper. Med. **45**, 58 (1925).
— u. Weichardt: (5) Über die Rolle der Überempfindlichkeit bei der Infektion und Immunität. Münch. med. Wschr. **1910 II**; **1911 I**; **1912 I**.
— — (6) Über zelluläre Anaphylaxie. Enteritis anaphylactica, Conjunctivitis und Rhinitis anaphylactica (Heufieber) und deren sog. spezifische Heilung. Dtsch. med. Wschr. **1911 I**.
Schlecht: (1) Über die Einwirkung von Seruminjektionen auf die Eosinophil- und Mastzellen des menschlichen und tierischen Organismus. Dtsch. Arch. klin. Med. **98**, 308 (1909).
— (2) Über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr artfremden Eiweißes und über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **67**, 137 (1912).
— u. Schwenker: (3) Über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Dtsch. Arch. klin. Med. **108**, 405 (1912).
— — (4) Über lokale Eosinophilie in den Bronchien und in der Lunge beim anaphylaktischen Meerschweinchen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **68**, 163 (1912).
Schmidt, A.: Beiträge zur Kenntnis des Sputums, besonders des asthmatischen und zur Pathologie des Asthmas. Z. klin. Med. **20**, 476 (1892).
Schmidt, G. W. u. Stähelin: Histaminempfindlichkeit. Z. Immun.forsch. **60**, 222 (1929).
Schmidt, H.: (1, 2) Siehe bei A.
— (3) Einfluß der Eiweißsensibilisierung und -Desensibilisierung auf die Diphtheriegiftwirkung beim Meerschweinchen. Z. Immun.forsch. **86**, 528 (1935).
Schmidt, P. W.: Experimentelle Untersuchung von Allergenen durch Fermente. Dermat. Wschr. **1937 I**, 497.
Schmidt-Kehl, L.: Über den Vererbungsmodus bei den allergischen Krankheiten. Arch. Rassenbiol. **27**, 175 (1933).
Scholer: Vergleichende Untersuchungen über die lokale Anaphylaxie verschiedener Organe. Z. Immun.forsch. **79**, 99 (1933).
Schreiner: (1) Über Milians Erythem des 9. Tages. Arch. f. Dermat. **167**, 94 (1932).
— (2) Zur Frage der Salvarsanallergie. Wien. klin. Wschr. **1933 I**, 726.
— (3) Zur Pathogenese der Salvarsanhautschäden und deren Verhütung. Dermat. Z. **67**, 230 (1933).
— u. Ensbruner: (4) Weitere Beiträge zur Frage der allergischen Salvarsanhauterscheinungen. Arch. f. Dermat. **170**, 61 (1934).
Schwarzmann, B.: (1) Zur biologischen Differenzierung des Serumeiweißes zoologisch nahstehender Spezies durch den passiv-anaphylaktischen Versuch. Z. Hyg. **106**, 113 (1926).
— (2) Das Inkubationsstadium bei der passiv mit homologem Antiserum erzeugten Anaphylaxie. Z. Hyg. **106**, 119 (1926).
Seegal, D., B. C. Seegal and Jost: Das Arthussche Phänomen. Lokale anaphylaktische Entzündung im Pericardium. Herz und Aorta des Kaninchens. J. of exper. Med. **55**, 155 (1932).
Sevag u. Seastone: Eine proteinfreie, immunologisch wirksame Substanz aus Eiklar. Z. Immun.forsch. **83**, 464 (1934).
Sharma: Beiträge zur serologischen Analyse des Eiklars. Z. Immun.forsch. **77**, 79 (1932).
Sherrer: Zerlegung der Reagine des Blutplasmas. J. amer. med. Assoc. **97**, 878 (1931).
Sherwood: (1) Allergische Reaktionen des embryonalen Hühnerherzens. J. of Immun. **15**, 65 (1928).
— and Downs: (2) Passive Sensibilisierung durch Immunseren von Hühnern und Kaninchen. J. of Immun. **15**, 73 (1928).

SHOJI: (1) Auftreten und Verschwinden von Präcipitin in Kaninchenserum. Acta dermat. (Kioto) **7**, 329 (1926).
— (2) Auftreten des Präcipitins nach Reinjektion bei vorher immunisierten Tieren. Acta dermat. (Kioto) **7**, 425 (1926).
— (3) Verschwinden von eingespritzten Antigenen aus dem Blute normaler und spezifisch vorbehandelter Kaninchen. Acta dermat. (Kioto) **7**, 563 (1926).
— (4) Die Beziehung zwischen Präcipitin und Hautreaktion. Acta dermat. (Kioto) **8**, 1 (1926).
— (5) Das Verschwinden der in die Haut injizierten Antigene bei normalen und immunisierten Kaninchen. Acta dermat. (Kioto) **8**, 443 (1926).
— (6) Das im Gewebe eine spezifische Kutanreaktion (ARTHUS-Phänomen) zeitigende Präcipitin. Acta dermat. (Kioto) **8**, 483 (1926).
SHWARTZMAN, G.: (1) Siehe bei A.
— (2) Das Phänomen der lokalen Hautreaktivität bei Auslösung durch Serumpräzipitate. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 193 (1931).
— (3) Spontane oder erworbene Immunität gegen das Phänomen der lokalen Hautreaktivität bei Kaninchen. J. of exper. Med. **55**, 889 (1932).
— (4) Neuere Studien über die lokale Reaktivität der Haut auf Bakterienfiltrate: Von Blutserum dargestellte toxische Faktoren. J. of exper. Med. **56**, 291 (1932).
— (5) Über den reaktivierenden Effekt von Blutseren auf vollständig neutralisierte toxische Kulturfiltrate. J. of exper. Med. **56**, 677 (1932).
— (6) Ausbildung der beim SHWARTZMAN-Phänomen wirksamen Faktoren in vivo. J. of exper. Med. **56**, 687 (1932).
— (7) Die Beziehung des Phänomens der lokalen Hautreaktivität gegen Bakterienfiltrate zu der bakteriellen Überempfindlichkeit. J. of exper. Med. **57**, 859 (1933).
SIEGMUND: Untersuchungen über Immunität und Entzündung. (Ein Beitrag zur Pathologie des Endothelapparates.) Verh. dtsch. path. Ges. **19**, 114 (1923); **20**, 260 (1925).
ŠIKL: Eosinophile Myokarditis als idiosynkrasisch-allergische Erkrankung. Frankf. Z. Path. **49**, 283 (1936).
SILBERSCHMIDT: (1) Beiträge zur Immunisierung durch Inhalation. Ann. Inst. Pasteur **52**, 690 (1934).
— (2) Immunisierungsversuche mittels Inhalation. Schweiz. med. Wschr. **1934 I**, 548.
— (3) Immunisierung durch Inhalation. Schweiz. med. Wschr. **1934 II**, 1089.
— (4) Über Inhalationsversuche mit Toxinen (Diphtherie-, Tetanustoxin, Ricin). ZANGGER-Festschrift, S. 618. Zürich: Rascher u. Cie. 1934.
SIMON and RACKEMANN: Die Entstehung der Überempfindlichkeit beim Menschen. Resorption des Antigens durch die Nasenschleimhaut. J. Allergy **5**, 451 (1934).
SMYTH and BAIN: (1) Studien über passive Übertragung. J. Allergy **2**, 181 (1931).
— and STALLING: (2) Rektale Absorption des Antigens (Eiereiweiß). J. Allergy **3**, 16 (1931).
SOBERNHEIM: Beitrag zur Frage der Bakterienanaphylaxie. Z. Immun.forsch. **5**, 619 (1910).
SOLOMONICA: Vitamin C und anaphylaktischer Shock bei Meerschweinchen. J. of Immun. **31**, 209 (1936).
SPAIN and GROVE: Studien über spezifische Überempfindlichkeit. Das Rattenpräcipitin. J. of Immun. **10**, 433 (1925).
STEINBERG: (1) Erkennung des allergischen Zustandes durch Gewebsuntersuchung. Amer. J. clin. Path. **4**, 169 (1934).
— u. FIGLEY: (2) Beiträge zur Pathologie des bakteriellen Asthmas. J. Labor. a. Clin. Med. **13**, 921 (1928).
STEINER-WOURLISCH: Experimentelle Erzeugung des Primelekzems bei Meerschweinchen. Klin. Wschr. **1930 I**, 302.
STEVENS: Vergleich der pulmonalen und Hautempfindlichkeit gegen Inhalationsallergene. J. Allergy **5**, 285 (1934).
STOEBER: Betrachtungen über sog. genuine Amyloidose (Beziehungen zu allergischen Reaktionen). Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 642 (1934).
STORM VAN LEEUWEN: (1) Siehe bei A.
— (2) Eine mögliche Erklärung für gewisse Fälle von Arzneiüberempfindlichkeit beim Menschen. J. of Pharmacol. **24**, 25 (1924).
— (3) Über die Spezifizität der Allergenreaktionen. Z. Immun.forsch. **62**, 360 (1929).

STORM VAN LEEUWEN: (4) Über den Mechanismus der Desensibilisierung der allergischen Haut. Z. Immun.-forsch. **69**, 1 (1931).
— BIEN u. VAREKAMP: (5) Neuere Erfahrungen über Diagnose und Therapie der allergischen Krankheiten. Z. Immun.forsch. **37**, 77 (1923).
— — — (6) Experimentelle allergische Krankheiten (Asthma bronchiale, Rhinitis vasomotoria). Z. Immun.forsch. **40**, 552 (1924).
— KRAUSE, TISSOT u. v. PATOT: (7) Über die Überempfindlichkeit gegen Hausstaub. Z. Immun.forsch. **62**, 390 (1929).
— u. VAN NIEKERK: (8) Über die Hautreaktionen mit menschlichen Hautschuppen. Z Immun.forsch. **63**, 46 (1929).
— — (9) Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen und allergische Disposition. Z. exper. Med. **73**, 19 (1930).
— en VAN WIJNGAARDEN: (10) Allergische Ekzeme. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1933**, 2197.
SULZBERGER: (1) Immunbiologische Studien über Tabaküberempfindlichkeit. J. amer. med. Assoc. **102**, 11 (1934).
— and FEIT: (2) Untersuchungen über Tabaküberempfindlichkeit. Thromboangiitis obliterans mit positiven urtikariellen Hautreaktionen und negativen Reaginbefunden. J. of Immun. **24**, 425 (1933).
— and R. L. MAYER: (3) Sensibilisierungen. Die Bedeutung des Ortes der Saison, Diät und anderer Faktoren für die Sensibilisierung. Arch. of Dermat. **24**, 537 (1931).
SUMNER: Plötzlicher Tod infolge anaphylaktischen Shockes. Brit. med. J. **1923 I**, 465.
TEZNER: (1) Sofortreaktion und Spätreaktion als allergische Hautproben, ihre theoretische und praktische Bedeutung. Jb. Kinderheilk. **142**, 69 (1934).
— (2) Nochmals „Sofortreaktion und Spätreaktion als allergische Hautproben". Jb. Kinderheilk. **145**, 86 (1935).
— (3) Versuche über Sensibilisierung der Haut mit Ascaridenantigen, sowie über das Verhalten der vasculären Überempfindlichkeit bei epithelialer Sensibilisierung. Arch. f. Dermat. **170**, 293 (1934).
— u. REITER: (4) Überempfindlichkeitserscheinungen nach Injektion arteigenen Serums. Z. exper. Med. **72**, 666 (1930).
THOMSEN: Untersuchungen über die Blutanaphylaxie und die Möglichkeit ihrer Anwendung in der Gerichtsmedizin. Z. Immun.forsch. **3**, 539 (1909).
TICHMENEFF: Tödlicher Fall von Bronchialasthma. Prakt. Vrač. (russ.) **12**, 562 (1913).
TONIETTI: (1) Anaphylaxiestudien bei Mensch und Tier. Serumkrankheit und Serumanaphylaxie in ihren Beziehungen zum vegetativen Nervensystem. Z. exper. Med. **45**, 1 (1925).
— (2) Die Hautreaktionen beim Menschen. Z. exper. Med. **45**, 30 (1925).
— (3) Die Adrenalinlymphocytose beim Menschen. Z. exper. Med. **45**, 51 (1925).
TOUTON: Siehe bei A.
TOWEY, SWEANY and HURON: Schweres Bronchialasthma, ausgelöst durch Pilzsporen, die in Holzstaub enthalten waren. J. amer. med. Assoc. **99**, 453 (1932).
TSUJI: (1) Über die Frage nach dem Wesen des Bronchialasthmas. Acta scholae med. Kioto **12**, 119 (1930).
— (2) Ein Beitrag zur Frage der immun-cytotoxischen Glomerulonephritis. Beitr. path. Anat. **98**, 425 (1937).
TUFT: (1) Die Resorption des Pferdeserums nach Injektion, eine Untersuchung zur Serumdesensibilisierung und -Therapie. J. amer. med. Assoc. **92**, 1667 (1929).
— and RAMSDELL: (2) Antikörperstudien bei Serumkrankheit. (Die PRAUSNITZ-KÜSTNERsche Reaktion.) J. of Immun. **16**, 411 (1929).
UHLENHUTH u. HÄNDEL: (1) Nekrotisierende Wirkung normaler Sera, speziell des Rinderserums. Z. Immun.forsch. **3**, 285 (1909).
— — (2) Untersuchungen über die praktische Verwertbarkeit der Anaphylaxie zur Erkennung und Unterscheidung verschiedener Eiweißarten. Z. Immun.forsch. **4**, 761 (1909).
— u. REMY: (3) Zur Frage der Antikörper gegen Kohlehydrate (Gummi arabicum). Klin. Wschr. **1933 I**, 911.
— — (4) Zur Frage der Antikörper gegen Kohlehydrate (Gummi arabicum). Z. Immun.-forsch. **79**, 318 (1933).

UHLENHUTH u. REMY: (5) Versuche mit Glykose, Glykosamin, Amygdalin, Cathartinsäure und einem an Stickstoff abgebauten Gummi arabicum-Präparate. Z. Immun.forsch. **82**, 229 (1934).
— — (6) Versuche mit einem an Stickstoff nach der Methode von SEVAG abgebauten Kohlenhydratpräparat aus Gummi arabicum sowie mit Glykogen. Z. Immun.forsch. **85**, 328 (1935).
UNDRITZ, E.: Zur Therapie anaphylaktischer Zustände mit hohen Calciumdosen. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 98.
UNDRITZ, W.: Anaphylaxieversuche bei Sensibilisierung durch die Luftwege. Acta otolaryng. (Stockh.) **22**, 425 (1935).
UNGER: Das Herz bei Asthma bronchiale, eine elektrokardiographische Studie. J. Allergy **2**, 17 (1930).
URBACH: (1) Zum Nachweis sessiler Antikörper bei Ekzemkranken. Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von BERNSTEIN und VOGT. Dermat. Z. **65**, 248 (1933).
— (2) Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Wien: Wilhelm Maudrich 1935.
— (2a) Das Heufieber und seine Behandlung. Wien: Wilhelm Maudrich 1937.
— (3) Parallergie und Metallergie. Klin. Wschr. **1934 II**, 1417.
— (4) Experimentelle Beiträge zur Propeptantherapie. I. Die chemischen und biologischen Eigenschaften der artspezifischen Propeptane nach LUITHLEN-URBACH. Klin. Wschr. **1934 II**, 1573.
— u. KITAMURA: (5) Experimentelle Beiträge zur Propeptantherapie. II. Der Nachweis der Antigenspezifität der artspezifischen Propeptane. Klin. Wschr. **1934 II**, 1575.
— — (6) Experimentelle Beiträge zur Propeptantherapie. III. Die skeptophylaktische Schutzwirkung der Propeptane. Klin. Wschr. **1934 II**, 1576.
— u. WOLFRAM: (7) Allergisierung und Deallergisierung. Tierexperimentelle Grundlagen der antiallergischen Therapie. Klin. Wschr. **1935 II**, 1417, 1449.
— — (8) Die Bedeutung des aktiv anaphylaktischen bzw. skeptophylaktischen Experimentes und der SCHULTZ-DALEschen Methode für die menschliche Allergielehre. Klin. Wschr. **1936 II**, 1524.
VAUBEL: Die Eiweißüberempfindlichkeit (Gewebshyperergie) des Bindegewebes. Beitr. path. Anat. **89**, 374 (1932).
VAUGHAN: „Minor allergy" ihre Verbreitung, klinische Bedeutung und Kennzeichen. J. Allergy **5**, 184 (1934).
VESTERDAL-JØRGENSEN: (1) Pathologisch-anatomische Untersuchungen bei 3 im Asthmaanfall Gestorbenen, ferner bei einem tödlich verlaufenen Fall von sekretorischem Asthma. Bibl. Laeg. (dän.) **128**, 217 (1936).
— (2) Ein weiterer letaler Fall von Asthma bronchiale. Hosp.tid. (dän.) **1936 II**, 1350.
WALDBOTT and SNELL: Pneumonieähnliche Veränderungen im Gefolge von allergischem Shock. J. of Pediatr. **6**, 229 (1935).
WALTHARD, B.: Experimentelle Nickelidiosynkrasie bei Versuchstieren. Schweiz. med. Wschr. **1926 I**, 603.
WALTHARD, H.: Über den Einfluß der einen kranken Niere auf die andere gesunde Niere. Experimentelle Untersuchungen zum Studium der Nephrotoxinfrage. Z. urol. Chir. **15**, 263 (1924).
WALZER, M.: (1) Eine direkte Methode zum Nachweis der Resorption von unverdauten Eiweißkörpern bei gesunden Menschen. J. of Immun. **11**, 249 (1926).
— (2) Eine einfache Methode zum Nachweis der Resorption unverdauten Eiweißes. J. of Immun. **14**, 143 (1927).
— and GROVE: (3) Eine vergleichende Studie über die antigene Wirkung von Pollen, Eiklar und Leim bei Meerschweinchen, untersucht im anaphylaktischen Shockversuch und nach DALE. J. of Immun. **10**, 483 (1925).
— and KRAMER: (4) Eine indirekte Testmethode bei atopischen Überempfindlichkeitszuständen. J. of Immun. **10**, 835 (1925).
WEICHARDT, W.: (1, 2) Siehe bei A.
— (3) Zur modernen Lehre der Eklampsie. Münch. med. Wschr. **1904 I**, 262.
— (4) Über das Heufieberserum und ähnliche Sera. Biochem. Zbl. **4**, 556 (1905).
— (5) Zur Kenntnis des Heufiebers und Eklampsieheilserums. Berl. klin.-therap. Wschr. **1903 I**, 1.

Weichardt, W: (6) Zur Serumbehandlung des Heufiebers. Berl. klin. Wschr. **1906 II**, 1184.
— (7) Zur Heufieberfrage. Berl. klin. Wschr. **1907 I**.
— (8) Über Anaphylaxie. Med. Klin. **1909 II**, 1324.
— (9) Über die Wirkung gewisser, parenteral entstehender Eiweißspaltprodukte. Z. Neur. **22**, 586 (1914).
— (10) Über Ermüdungsstoffe. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1313.
— (11) Diskussion auf der Voltatagung. Rom 1933. S. 150.
— u. Piltz: (12) Experimentelle Studien über die Eklampsie. Dtsch. med. Wschr. **1906 II**, 1854.
Weiss, A.: Weitere Beiträge zur Frage der experimentellen Glomerulonephritis. Beitr. path. Anat. **96**, 111 (1935).
Welch, H.: (1) Der Effekt der Ultraviolettbestrahlung auf Pilze, Toxine und Kulturfiltrate. J. prevent. Med. **4**, 295 (1930).
— and Megrail: (2) Antigenes Vermögen des ultraviolettbestrahlten Tetanustoxins. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 494 (1931).
Wells, H. G.: (1) Siehe bei A.
— (2) Anaphylaxie und wachsartige Degeneration von Muskeln. Zbl. Path. **23**, 945 (1912).
Williamson: Die radiologische Demonstration des Bronchospasmus im anaphylaktischen Shock. J. of Hyg. **36**, 11 (1936).
Wilmer, Cobe and Lee: Die Rolle der Allergie bzw. des Asthmas bei der Entstehung der postoperativen Atelektase. Ann. Surg. **91**, 651 (1931).
Witebsky, E.: (1) Über die Verteilung heterogenetischer Lipoidantigene im Organismus und die Beeinflussung ihrer immunisatorischen Funktion durch andere Antigene höherer Spezifität. Z. Immun.forsch. **51**, 161 (1927).
— (2) Betrachtungen zur Pathogenese metasyphilitischer Erkrankungen. Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1914.
— u. Steinfeld: (3) Organspezifische Antigenfunktionen. Zbl. Bakter. I Orig. **104**, Beih. 144 (1927).
Wolff-Eisner, A.: Siehe bei A.
Wolfram and Zwermer: Cortin als Schutz gegen den anaphylaktischen Shock beim Meerschweinchen. J. of exper. Med. **61**, 9 (1935).
Woringer: (1) Die Eiereiweißallergie von Säuglingen. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 6 (1931).
— (2) Der Prausnitz-Küstner-Versuch mit dem Serum eiklarallergischer Kinder. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 8 (1931).
— (3) Über die Bestimmung der Menge der Eiklarantikörper im Serum eiklarempfindlicher Kinder. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 10 (1931).
— (4) Neue Untersuchungen über die Ovalbuminallergie bei Säuglingen. Presse méd. **1932 I**, 1229.
— (5) Beruht der Prausnitz-Küstner-Versuch auf einer Sensibilisierung? C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 204 (1932).
Worzikowsky-Kundratitz: Muskelveränderungen bei der anaphylaktischen Vergiftung des Meerschweinchens. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **73**, 33 (1913).
Wypropajew: Der Verlauf der hyperergischen Entzündung im denervierten Gewebe. Virchows Arch. **295**, 65 (1935).
Zechnall: Wirksame Substanzen und Funktionsänderungen im anaphylaktischen Shock. Z. Immun.forsch. **80**, 357 (1933).
Zimmermann: Untersuchungen zum Mechanismus und zur Prophylaxe des anaphylaktischen Shocks. Z. Immun.forsch. **75**, 1 (1932).
Zinsser, H.: Siehe bei A.
— u. Enders: Die verschiedene Empfänglichkeit von Meerschweinchen bei der „inversen passiven Anaphylaxie". J. of Immun. **30**, 327 (1936).
Zipf u. Bartscher: Die Inaktivierung von biogenen Aminen und anderen Stoffen durch Formaldehyd. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **171**, 592 (1933).
Zitzke: Untersuchungen über Eiklar-, Kuhmilch- und Weizenmehlüberempfindlichkeit. Klin. Wschr. **1933 II**, 1047.
Zurhelle u. Beijerinck: Lichen spinulosus und follikuläre Überempfindlichkeit bei Folliculitis atrophicans sycosiformis capillitii. Dermat. Wschr. **1934 I**, 1.

V. Die Bedeutung des Stoffwechsels für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie der bösartigen Geschwülste[1].

Von

GERHARD DOMAGK-Wuppertal-Elberfeld[1].

Inhalt.

Seite

I. Definition der bösartigen Geschwülste. Krebstheorien . . . . . 308—312
II. Carcinogene Substanzen . . . . . 312—315
III. Beziehungen der carcinogenen Substanzen zu physiologischen Produkten 315—321
IV. Der Einfluß von Teer, Arsen und den synthetisch hergestellten carcinogenen Substanzen auf den Organismus . . . . . 321—323
V. Die am Tumorkranken und an der Tumorzelle festgestellten Stoffwechselstörungen im a) Eiweißstoffwechsel; b) Kohlehydratstoffwechsel; c) Fettstoffwechsel; d) Fermenthaushalt 323
VI. Kommt den Stoffwechselstörungen, besonders den Oxydationsstörungen eine primäre Bedeutung bei der Geschwulstentstehung zu? . . . . . 334—338
VII. Was spricht dafür, daß auch beim Menschen durch falsche Ernährung und Stoffwechselstörungen Carcinome entstehen? . . . . . 338—340
VIII. Welche Folgerungen ergeben sich aus diesen Betrachtungen für die Prophylaxe und Therapie? . . . . . 340—347

I. Definition der bösartigen Geschwülste. Krebstheorien.

Welche Schwierigkeiten es noch vor nicht 100 Jahren bereitete, die echten Geschwülste von anderen geschwulstartigen Bildungen abzutrennen, ist für uns heute kaum noch vorstellbar. Man kam im wesentlichen nicht über die Feststellung hinaus, daß es operierbare und nicht operierbare Geschwülste gäbe, ohne eine Ursache für diese Erscheinung angeben zu können. Erst den Bemühungen JOHANNES VON MÜLLERS, VIRCHOWS und zahlreicher anderer Pathologen gelang es allmählich, eine gewisse Klärung dieser schwierigen Fragen herbeizuführen. Vor allem lernte man erkennen, daß die Tumorzellen als körpereigene Zellen angesprochen werden müssen.

Wir definieren die bösartigen Geschwülste heute als Wachstumsexzesse von autonomem Charakter, d. h. sie wachsen ohne Rücksicht auf den Ernährungszustand des Trägers, ohne Rücksicht auf Stoffwechsel und Funktion des befallenen Organismus, sie verdrängen normales Gewebe, dringen sogar in dasselbe ein und zerstören es. Jedoch gelang es bisher nicht, mit morphologischen Mitteln eine typische Krebszelle zu erkennen. Auch neuere Arbeiten von LIPSCHÜTZ, J. KOCH u. a. haben in dieser Richtung zu keiner eindeutigen Klärung geführt. Zu den Kriterien, die der pathologische Anatom bei der Diagnose bösartiger Geschwülste berücksichtigen muß, um zu einer Abgrenzung der bösartigen

[1] I.G. Farbenindustrie, Elberfeld.

Geschwülste von den gutartigen zu kommen, gehören vor allem folgende Merkmale:

1. das infiltrierende und zerstörende Wachstum der bösartigen Geschwulst; 2. die Neigung der bösartigen Geschwülste, zu rezidivieren und zu metastasieren; 3. die durch das Wachstum der bösartigen Geschwülste bedingte Kachexie. Diese Eigenschaften sind zwar bei fortgeschrittenen bösartigen Geschwulstprozessen vorhanden, doch können sie in den Anfangsstadien der Geschwulstentwicklung teilweise auch fehlen. Als Beweis des autodestruktiven Wachstums erkennen wir das Eindringen der Geschwulstzellen in angrenzende normale Gewebe, z. B. bei Drüsengeschwülsten die Zerstörung der Membrana propia, den Einbruch in Lymphgefäße, Blutgefäße usw. Sind diese Kennzeichen vorhanden, so sind sie sehr wichtige Fingerzeige für die richtige Diagnose. Fehlen sie, so ist die Beurteilung viel schwieriger. Dann müssen gewisse Zell- und Kernvariationen als wichtig mit zur Entscheidung herangezogen werden, z. B. die Verschiebung der Kern-Plasmarelation, das Vorhandensein atypischer Mitosen usw. Zwar finden wir auch in entzündlichen Granulationsgeweben gewisse Zell- und Kernvariationen, doch sind diese nach Borst u. a. innerhalb der einzelnen Zellarten nie so groß wie bei echten bösartigen Geschwülsten. Nach neueren Kernmessungen von Ehrich sollen die Kerngrößen bösartiger Geschwülste ein Polymeres (Zweifaches, Vierfaches) der Größe des Muttergewebes betragen. Aber selbst bei Beachtung aller Kriterien ist es bisweilen auch dem geübtesten Pathologen nicht möglich, nach dem histologischen Befund allein zu sagen, ob eine gutartige oder bösartige Geschwulst vorliegt. Dann müssen unter Umständen noch gewisse klinische Angaben bei der Entscheidung mitsprechen. So hat Robert Meyer darauf hingewiesen, daß hochgradige Drüsenatypien z. B. bei einem 19jährigen Mädchen noch für hyperplastisch und gutartig angesprochen werden müssen, die bei Patientinnen in hohem Alter als carcinomatös zu gelten haben. Trotzdem aber ist die histologische Diagnose der Geschwülste zur Zeit immer noch die sicherste, ja die einzig zuverlässige Diagnose einer echten Geschwulst, ja darüber hinaus ist es sogar auf Grund der richtigen histologischen Diagnose in vielen Fällen möglich, prognostische Aussagen zu machen, worauf z. B. in Deutschland Konjetzny in Sonderheit für die Knochentumoren mit Recht so eindringlich hingewiesen hat.

Von den zahlreichen Geschwulsttheorien, die sich mit der Entstehung der bösartigen Geschwülste beschäftigen, sind heute nur noch wenige von Bedeutung und Interesse für uns.

Cohnheim und Ribbert wiesen darauf hin, daß man relativ häufig Geschwülste beobachten konnte, die zu dem Mutterboden, in dem sie sich befanden, keine Beziehung aufwiesen. Als Geschwulstgrundlage sprachen sie in solchen Fällen einen versprengten embryonalen Keim an. Solche versprengten embryonalen Keime können unter Umständen erst im späteren Alter zur Entwicklung bösartiger Geschwülste führen. Aber längst nicht aus allen versprengten embryonalen Keimen, die wir finden, entwickeln sich bösartige Geschwülste. Ribbert wies bereits selbst darauf hin, daß für das Zustandekommen einer Geschwulst noch nicht allein das Vorhandensein embryonaler Zellen genügte, sondern die Loslösung der embryonalen Zellen aus dem organischen Zusammenhang. Wir wissen heute, daß zu der embryonalen Fehldifferenzierung noch wichtige Realisationsfaktoren hinzutreten müssen, damit

sich aus solchen versprengten embryonalen Keimen eine Geschwulst entwickeln kann. Als experimentelle Stütze der Theorie von der Bedeutung embryonaler Keime für die Geschwulstentstehung können Versuche ASKANAZYS angesehen werden, dem es durch Einpflanzung embryonaler Gewebe bei Ratten in einzelnen Fällen gelang, Geschwülste zu erzeugen; in den meisten Fällen erzielte er jedoch nur Teratome oder Teratoide, wie er diese Bildungen vorsichtigerweise nennt. Echte bösartige Geschwülste entwickelten sich nur dann, wenn er den Ratten, denen er embryonale Gewebe implantierte, gleichzeitig noch verdünnte Arsenlösungen einspritzte oder verfütterte. Auf die Bedeutung dieser Maßnahme, die auf Beobachtungen HEUBNERS über den Einfluß stark verdünnter Arsenlösungen auf die Vermehrung von Protozoen zurückgeht, werden wir bei späteren Betrachtungen noch hinzuweisen haben.

Ein besonderes Interesse hat zu allen Zeiten bis in die neueste Zeit hinein die parasitäre Krebstheorie beansprucht. Nachdem es in der bakteriologischen Ära gelungen war, als Ursache zahlreicher Infektionskrankheiten Protozoen oder Bakterien nachzuweisen, war es naturgemäß, daß dieser Versuch einer ätiologischen Klärung auch bei den Geschwülsten gemacht wurde, zumal einige klinische Beobachtungen wie der „Cancer à deux" oder die Entwicklung eines Unterlippencarcinoms bei Berührung mit einem vorhandenen Oberlippencarcinom für diese Auffassung zu sprechen schienen. Allerdings hatte schon JUNKER 1731 darauf aufmerksam gemacht, daß ein Krebs scheinbar nur dann ansteckend ist, wenn Krebsmaterial mit einem Oberflächendefekt in Berührung kommt. Zahlreiche tierische und pflanzliche Parasiten wurden im Laufe der Zeit als Geschwulsterreger angesprochen. Auch das Auftreten von Tumoren in bestimmten Familien, „Krebshäusern", „Krebsdörfern" usw. ist zugunsten einer parasitären Krebstheorie ausgelegt worden. Daß Infektionen gelegentlich die Geschwulstentstehung begünstigen können, daran ist nicht zu zweifeln, es sei nur an das Bilharzia-Carcinom erinnert. FIBIGER war der erste, dem es gelang, durch Verfütterung einer Nematodenart an Ratten experimentell Magencarcinome zu erzeugen, und zwar durch Infektion von Ratten mit der Spiroptera neoplastica, einer Nematode, die eine Schabe als Zwischenwirt benutzt. BULLOCK und CURTIS konnten später bei Ratten durch Verfütterung von Eiern der Taenia crassicollis Sarkome erzeugen. Vielfach sind aus Geschwülsten Bakterien herausgezüchtet worden, die dann irrtümlich als Krebserreger angesprochen wurden. Die meisten Versuche in dieser Richtung sind zurückzuführen auf Beobachtungen des amerikanischen Forschers ERWIN SMITH an Pflanzenkrebsen. SMITH konnte in Pflanzenkrebsen einen besonderen Bacillus, den Bac. tumefaciens nachweisen und durch Einimpfung dieses Bacillus wieder neue Tumoren bei Pflanzen hervorrufen. BLUMENTHAL, AULER und MEYER isolierten aus menschlichen Tumoren Bacillen, die dem aus Pflanzengeschwülsten isolierten Bac. tumefaciens scheinbar nahestanden. 1934 erschien, namentlich in der Laienwelt Aufsehen erregend, die Mitteilung, daß es VON BREHMER gelungen sei, den Krebserreger zu züchten. Diesmal sollte der Erreger ein polymorphes Bakterium sein, das viele Entwicklungsstadien durchlief. Mikroskopisch nachweisbare Parasiten spielen bei den Geschwulstkrankheiten jedoch keineswegs die Rolle, die sie als Erreger echter Infektionskrankheiten haben. Möglicherweise sind gewisse Stoffwechselfunktionen und Stoffwechselprodukte von bestimmten Bakterien von Bedeutung. FREUND schreibt atypischen Colistämmen im Darm

von Carcinompatienten eine solche Rolle zu. Man hat auch die Ansicht vertreten, daß die in den Geschwülsten gefundenen Parasiten und Bakterien gar nicht selbst die Geschwulsterreger darstellen, sondern nur die Träger eines invisiblen Virus oder eines unbelebten geschwulsterzeugenden Agens seien. Die Ansicht, daß als Krebserreger ein invisibles Virus anzusprechen sei, fand besonderen Anklang, nachdem es im Jahre 1913 PEYTON ROUS gelungen war, ein Sarkom von Hühnern durch zellfreie BERKEFIELD-Filtrate zu übertragen. Später wollten HEIDENHAIN und KLEIN auch Säugetiertumoren und sogar menschliche Tumoren zellfrei und sogar heterolog übertragen haben. Beweise sind für die letzte Behauptung jedoch nie erbracht worden. Der erste sichere Nachweis, daß außer Geflügeltumoren auch Säugetiertumoren zellfrei übertragen werden können, erfolgte wiederum durch PEYTON ROUS und seinen Mitarbeiter BEARD, dem es gelang, ein bei wilden Kaninchen vorkommendes Papillom zellfrei auf 10 Kaninchen zu übertragen. In einzelnen Fällen entwickelten sich aus den Papillomen dann später auch Carcinome mit Metastasenbildung. Bei anderen Säugetiertumoren sowie in Sonderheit bei menschlichen Tumoren ist die Erzeugung von Geschwülsten durch zellfreie Filtrate jedoch bisher nicht gelungen. Auf Grund des Standes unserer heutigen Kenntnisse ergibt sich, daß selbst für Geflügeltumoren die Annahme des Vorhandenseins eines belebten Virus nicht notwendig ist, denn namentlich nach den neuesten Ergebnissen von STANLEY, dem die Krystallisierung des sog. Virus der Tabakmosaikkrankheit bei Pflanzen gelang, ist es durchaus vorstellbar, daß auch bei den Geflügeltumoren ein unbelebtes Agens die Zellstoffwechselstörung bedingt, die dann zur Geschwulstentstehung führt.

Den empfindlichsten Schlag erhielt die parasitäre Krebstheorie jedoch durch die weitere Entwicklung der experimentellen Geschwulstforschung. 1915 konnten JAMAGIWA und ISHIKAWA berichten, daß es ihnen gelungen war, durch wiederholte Bepinselung des Kaninchenohres mit Teer echte Geschwulstbildungen zu erzeugen. 1918 hatte dann TSUTSUI mit der gleichen Methode der wiederholten Teerpinselungen bei der Maus Carcinome hervorrufen können. Diese Methoden der Pinselung mit Gasteer blieben lange Zeit die Methoden der Wahl, um experimentelle Geschwülste zu erzeugen. Durch diese Beobachtungen erhielt die VIRCHOWsche Reiztheorie der Geschwülste die beste Stütze.

Eine andere neue Theorie suchte alle Geschwulstentwicklungen auf Zellmutationen zurückzuführen. Angenommen, die Theorie wäre allgemeingültig, so müßten alle krebserzeugenden Reize Mutationen auslösen, was aber für die meisten Substanzen noch zu beweisen bliebe.

Daß auch der Vererbung bei der Geschwulstentstehung eine Rolle zukommt, ist zweifellos, aber wahrscheinlich in dem Sinne, daß nicht schon eine Krebszelle als solche vererbt wird, sondern nur eine Disposition, die unter bestimmten, hinzutretenden Bedingungen zur Geschwulstentstehung führt.

Betrachten wir überschauend die gesicherten Befunde der Geschwulstforschung, so dürfte an der Bedeutung versprengter embryonaler Keime und an der Bedeutung regeneratorischer Prozesse, wie sie durch zahlreiche chronische Reize, z. B. Teerungen, ausgelöst werden, nicht zu zweifeln sein. Alle Theorien, einschließlich der Mutationstheorie, sehen das Vorhandensein embryonaler Keime oder regenerierender Gewebe als wichtige Vorbedingung für die

Geschwulstentstehung an. Danach ist zur Krebsentstehung also eine der notwendigen Voraussetzungen das Vorhandensein

a) eines embryonalen Keimes oder
b) eines stärker regenerierenden Gewebes.

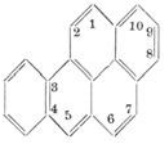
Das regenerierende Gewebe mit seinen pluripotenten Entwicklungsfähigkeiten ist in seiner Bedeutung etwa gleich einem embryonalen Keim zu achten.

Jedoch genügt, wie wir schon bei Betrachtung der Theorie von den versprengten embryonalen Keimen sahen, das Vorhandensein embryonalen Gewebes allein noch nicht, um die Entstehung einer bösartigen Geschwulst zu gewährleisten. Es mußten dazu noch andere Realisationsfaktoren kommen, z. B. die gleichzeitige Anwendung von Arsen. Ähnliche Bedingungen gelten auch für das regenerierende Gewebe, denn allein durch chronische Regenerationsreize gelingt es nur ganz ausnahmsweise, bösartige Geschwülste zu erzeugen, offenbar nur dann, wenn eine besondere Disposition vorliegt.

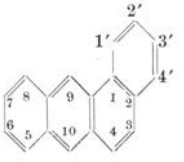
Da also das Vorhandensein eines embryonalen Keimes oder regenerierender Zellen nicht allein genügt, um eine Geschwulst zu erzeugen, werden wir versuchen müssen, die Substanzen kennen zu lernen, welche nach experimentellen und klinischen Erfahrungen besonders dazu geeignet sind, eine Geschwulstentstehung zu begünstigen.

II. Carcinogene Substanzen.

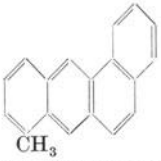
Außer dem Teer kommen als krebserzeugende Agentien vor allem Arsen, gewisse Eiweißspaltprodukte wie Indol und Skatol in Frage, ferner Anilin, β-Naphthylamin, weiterhin Röntgenstrahlen, Radiumstrahlen und sogar Ultravioletts trahlen. Ganz neuerdings ist es im besonderen englischen Autoren gelungen, aus dem Teer stark krebserzeugende Substanzen zu isolieren und sogar synthetisch herzustellen, nachdem die ersten Isolierungsversuche einer carcinogenen Komponente aus dem Teer dazu geführt hatten, daß man die carcinogenen Substanzen in den über 300 bzw. 400° C siedenden Fraktionen feststellte. Diese Fraktionen waren frei von niedrig siedenden Kohlenwasserstoffen, von Basen und Phenolen. Schon BLOCH und WIDMER vermuteten daher die wirksamen Substanzen in höher molekularen, aromatischen Kohlenwasserstoffen. Der Nachweis, daß tatsächlich Kohlenwasserstoffe carcinogene Substanzen darstellen, gelang KENNAWAY, indem er aus Acetylen und Wasserstoff Teer mit carcinogener Wirkung herstellen konnte. Die Vergleiche der Fluorescenzspektren von synthetisch dargestellten Kohlenwasserstoffen mit solchen in aktiven Teerfraktionen führten zur Auffindung synthetisch dargestellter, krebserzeugender Substanzen. Als erster reiner Kohlenwasserstoff mit carcinogenen Eigenschaften wurde 1929 von KENNAWAY das 1,2,5,6-Dibenzanthracen gefunden. Später wurde von COOK, HEWETT und HIEGER als erste carcinogene Substanz aus dem Teer selbst das 1,2-Benzpyren isoliert, eine der am stärksten krebserzeugend wirkenden Substanzen, die wir bis heute kennen; nach der deutschen Nomenklatur wird die Substanz als 3,4-Benzpyren bezeichnet, siehe nebenstehende Formel. Es genügt eine 30 bis 50malige Pinselung der Haut, um mit dieser Substanz bei Mäusen mit größter Sicherheit Carcinome hervorzurufen. Über Versuche in dieser Richtung liegt



bereits eine große Literatur vor. Bei peroraler Darreichung der Substanz in Öl können nach eigenen Beobachtungen Tumoren des Darmtractus zur Entwicklung kommen; gelangt die Substanz bei Sondenfütterung gelegentlich auch in die Lungen, so können sich Lungencarcinome entwickeln. Durch subcutane oder intramuskuläre Injektionen der in Öl gelösten Substanz kam es nach eigenen Beobachtungen zur Entwicklung von Sarkomen bei Ratten und Mäusen, die dann transplantabel sind. Die weitaus meisten krebserzeugenden Substanzen, die weiterhin unter den Kohlenwasserstoffen gefunden wurden, ließen sich vom 1,2-Benzanthracen ableiten, siehe nebenstehende Formel.

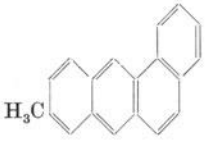


Das 1,2-Benzanthracen selbst besitzt nur eine relativ geringe krebserzeugende Wirkung, wesentlich stärker wird die krebserzeugende Wirkung, wenn am 1,2-Benzanthracen Substituenten in 5- oder in 6-Stellung oder in beiden Stellungen eingeführt werden, wie z. B. in



5-Methyl-1,2-Benzanthracen

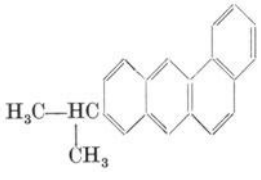
oder



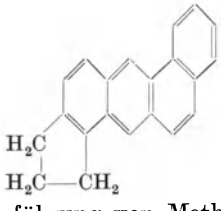
6-Methyl-1,2-Benzanthracen

Von diesen beiden Substanzen ist nach Cook das 5-Methyl-1,2-Benzanthracen das wirksamere. Besonders wirksam erwies sich das in 5- und 6-Stellung substituierte 5,6-Dimethyl-1,2-Benzanthracen. Ferner waren gut wirksam das

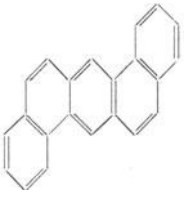
6 Isopropyl-1,2-Benzanthracen

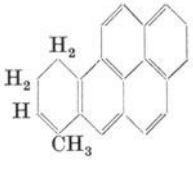


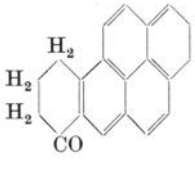
und das 5,6-Cyclopenteno-1,2-Benzanthracen



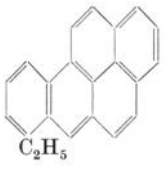
Relativ geringe Veränderungen, wie z. B. die Einführung von Methylgruppen, genügen schon, um die carcinogene Wirkung beim 1,2-Benzanthracen erheblich zu steigern. Hingegen verliert nach den Arbeiten von Cook, Winterstein, Schürch und Mitarbeitern das 1,2,5,6-Dibenzanthracen. siehe nebenstehende Formel, seine krebserzeugende Wirkung, wenn Methylgruppen eingeführt werden. Nach Untersuchungen von Winterstein ist das 2'-Methylbenzpyren und das 3'-Methylbenzpyren unwirksam, nach eigenen Untersuchungen ferner folgende Benzpyrenderivate:



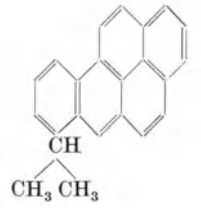




Hingegen erwiesen sich in eigenen Versuchen als carcinogen wirksam folgende Benzpyrenderivate:

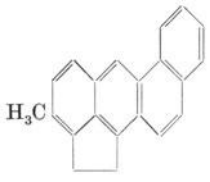


und



Die von WINDAUS dargestellten Substanzen, Aminobenzpyren 0,5% in Benzol, Benzpyrensulfosäure 0,5% in Wasser und Mononitrobenzpyren 0,3% in Benzol waren nach eigenen Untersuchungen unwirksam bei 50maliger Pinselung auf die Haut der Maus.

Als eine weitere carcinogen hochwirksame Substanz fanden die englischen Autoren das zuerst von WIELAND dargestellte Methylcholanthren, siehe nebenstehende Formel. Ferner wirken nach MORTON, CLAPP und BRANCH carcinogen das Triphenolbenzol und das Tetraphenylmethan. Nach eigenen Untersuchungen war das 1,3,5-Triphenolbenzol 1% in Benzol und das 1,1′ 2,2′ Tetraphenyläthan, 50mal bei Mäusen auf die Haut gepinselt, unwirksam. Nach SASAKI und YOSHIDA erzeugt o-Amidoazotoluol bei Verfütterung an Ratten Lebercarcinom. Nach eigenen Untersuchungen ist die carcinogene Wirkung der zuletzt genannten Substanzen jedoch im Vergleich zu den oben genannten hochwirksamen Kohlenwasserstoffen erheblich geringer. Die Zahl der Substanzen, mit denen es bisher gelang, experimentell Krebse zu erzeugen, ließe sich leicht noch erweitern, doch sei hier nur auf die wirksamsten hingewiesen.



Immerhin ist die große Zahl synthetisch hergestellter carcinogener Substanzen bemerkenswert; fernerhin die Feststellung, daß es chemisch sehr verschiedene Substanzen sind, die eine krebserzeugende Wirkung ausüben können.

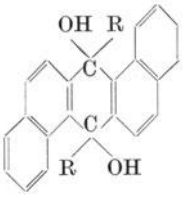
Als sehr wichtige Feststellung aus den Versuchen mit den hochwirksamen, synthetisch hergestellten Substanzen ist meines Erachtens die Tatsache zu betrachten, daß beispielsweise mit dem 3,4-Benzpyren sowohl Carcinome als auch Sarkome mit guter Ausbeute zu erhalten sind. Ob sich Carcinome oder Sarkome entwickeln, hängt im wesentlichen davon ab, auf welche Gewebe wir die Schädigung einwirken lassen. Bei Einwirkung auf epitheliale Gewebe entstehen Carcinome, bei Einwirkung auf die Stützsubstanzen Sarkome. Daraus ergibt sich die wichtige Erkenntnis, daß biologisch zwischen Carcinomen und Sarkomen kein grundsätzlicher Unterschied besteht, sondern daß diese Unterschiede nur nach morphologischen Gesichtspunkten zu rechtfertigen sind. Ferner hat sich aus den Versuchen mit den genannten hochcarcinogen wirksamen Substanzen noch weit besser als beim Teer die wichtige Erkenntnis ergeben, daß durch Einwirkung dieser Substanzen aus einzelnen Zellen heraus sich die Krebszelle bildet und daß diese nunmehr die weiteren neuen Eigenschaften vererbt. Die einmal entstandene bösartige Tumorzelle ist also als eine neue Zellrasse zu betrachten. Als besten Beweis für diese Behauptung möchte ich anführen, daß von uns durch Benzpyreninjektionen erzeugte Tumoren

jetzt schon in vielen Generationen weiter transplantiert werden konnten. Es entfällt dabei jede Möglichkeit, daß Benzpyren in genügenden Mengen noch mitübertragen sein könnte. Auch die neuen, sehr interessanten Beobachtungen von E. Stein über die Vererbbarkeit durch Radium erzeugter Pflanzentumoren sprechen in diesem Sinne; ganz besonders meines Erachtens aber auch die Beobachtungen über die durch Krebszellen bei Tieren zu erzeugende Immunität, an deren Vorhandensein berechtigte Zweifel nicht mehr möglich sein dürften (Ehrlich, Apolant, Uhlenhuth, Domagk, Dittmar, Lehmann-Facius u. a.).

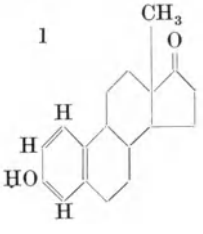
III. Beziehungen der carcinogenen Substanzen zu physiologischen Produkten.

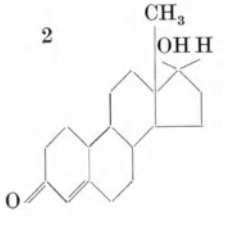
Weiterhin ergibt sich als neuer Gesichtspunkt aus den Versuchen mit den kresberzeugenden Kohlenwasserstoffen die in ihrer Bedeutung noch gar nicht abzuschätzende Tatsache, daß diese Substanzen zu physiologischen Produkten wie den Sexualhormonen, bestimmten anderen Hormonen, den Gallensäuren und damit den Sterinen überhaupt in nahen chemischen Beziehungen stehen. Besonders nahe scheinen die Beziehungen hochcarcinogener Kohlenwasserstoffe zu den Sexualhormonen, namentlich den weiblichen Sexualhormonen, zu sein. Es gibt unter den carcinogenen Substanzen sogar solche, die ähnlich wie das Follikelhormon eine Oestruswirkung entfalten.

Auf die Beziehungen des Follikelhormons zu Krebs erzeugenden Substanzen wurde besonders durch die Untersuchungen von Cook und Hieger aufmerksam gemacht. Cook wies auf die Beziehungen hin, die synthetisch dargestellte Kohlenwasserstoffe mit Oestruswirkung zu dem carcinogen wirksamen 1,2,5,6-Dibenzanthracen besitzen, besonders hervorgehoben wird von Cook die dem Follikulin nahekommende Oestruswirkung der Diolenverbindungen mit der allgemeinen Konstitution, siehe nebenstehende Formel. Von diesen Verbindungen war die am stärksten wirksame Verbindung die Propylverbindung.



Zwischen der Stärke der carcinogenen Wirkung und der Oestruswirkung hat sich jedoch keine Parallelität ergeben. Die weiblichen Sexualhormone wie das Oestron, Formel 1, und zahlreiche chemisch verwandte Substanzen mit gleicher physiologischer Wirkung wie das Oestron zeichnen sich gegenüber der Gruppe der männlichen Sexualhormone, beispielsweise dem Testosteron, Formel 2,





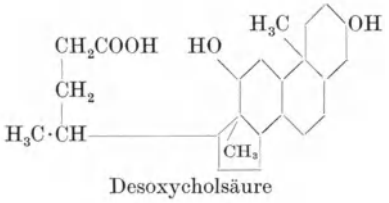
dadurch aus, daß sie weniger gesättigte Verbindungen mit Doppelbindungen darstellen. Die nahe chemische Verwandtschaft der Sexualhormone läßt nicht ausgeschlossen erscheinen, daß unter pathologischen Bedingungen auch aus den männlichen Sexualhormonen heraus carcinogene Substanzen entstehen könnten.

1934 hat BORST mitgeteilt, daß es ihm gelungen sei, durch Injektion großer Mengen von Follikelhormon an geteerten Kaninchen Krebs zu erzeugen. Damit ist allerdings noch nicht gesagt, daß das Follikelhormon bei diesem Versuch die einzige Krebsursache ist. Wir wissen, daß das Hormon stark regenerative Reize auf die Uterusschleimhaut ausübt, der Teer könnte zum Übergang dieser Regenerationserscheinungen zum Carcinom den Anlaß geben. Der Teer würde dann hier für die Entstehung des Uteruscarcinoms dieselbe Rolle spielen wie für die Entstehung der Brandnarbencarcinome. FISCHER-WASELS und BÜNGELER gelang es bekanntlich, in Brandnarben Carcinome zu erzeugen bei solchen Tieren, die eine Allgemeinschädigung durch Teer aufwiesen, nicht bei normalen Tieren.

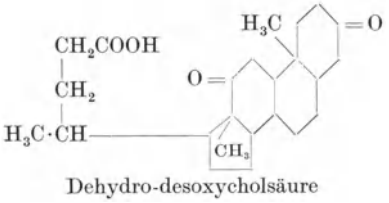
Es wäre also vorstellbar, daß auch unter anderen pathologischen Bedingungen, z. B. bei den in der Menopause auftretenden Störungen des Hormonhaushaltes aus demselben Hormon pathologische carcinogene Stoffe entstünden. Für diese Ansicht sprechen eine Reihe von Beobachtungen. LOEB konnte durch Exstirpation der Ovarien bei 2—3 Monate alten Tieren die Entwicklung von Mammatumoren verhindern, auch wenn die Tiere zu einem hochbelasteten Stamm gehörten. LACASSAGNE andererseits konnte zeigen, daß tägliche Injektionen von Follikulin bei Männchen in einem hohen Prozentsatz zu der Entwicklung eines sonst extrem seltenen Mammacarcinoms führte. Weiterhin sah BURROWS nach Injektion von weiblichen Sexualhormonen pathologische Veränderungen an den Geschlechtsorganen von weiblichen und männlichen Tieren. Auch auf die Beobachtung von FRÄNKEL, daß die ROUS-Tumoren des Huhnes in den Legemonaten mit Organen tumorkranker Tiere leichter übertragbar sind als sonst, sei in diesem Zusammenhang hingewiesen. Ferner wurde die klinische Beobachtung gemacht, daß Uterustumoren, besonders Myome, nach Bestrahlung der Ovarien allein zur Rückbildung kommen. Auch Chorionepitheliome sind durch Röntgenkastration günstig beeinflußt worden. Der Fortfall von Neubildung des Follikulin oder verwandter Produkte könnte hierbei also der Geschwulstbildung und Ausbreitung der Geschwulst entgegenwirken. Auf merkwürdige Beziehungen zu den Ovarien weisen auch die sog. KRUKENBERGschen Tumoren hin — das sind metastatische Geschwülste, die meist in beiden Ovarien auftreten, besonders häufig dann, wenn Magen- und Darmcarcinome bis auf die Serosa durchgewachsen sind. Ein Teil der Ca.-Zellen wird dann wahrscheinlich ins kleine Becken verschleppt und bildet nun bevorzugt in den Ovarien Metastasen, nicht z. B. in der Blase usw., was der Fall sein würde, wenn nur mechanische Momente für die Ansiedlung der verschleppten Zellen eine Rolle spielen würden. Ferner wissen wir, daß beim Menschen vor der Schwangerschaft vorhanden gewesene Tumoren durch die Gravidität oft eine starke Wachstumsförderung und Generalisierung erfahren können, scheinbar besonders oft kurz im Anschluß an die Schwangerschaft. Andererseits hat eine vorhandene Schwangerschaft bei Mäusen gewöhnlich einen wachstumshemmenden Einfluß auf Transplantattumoren, nach der Geburt wachsen die Tumoren jedoch auch meist ganz besonders rasch nach. Ob die während der Schwangerschaft bei Mäusen regelmäßig vorhandene Wachstumshemmung von Transplantattumoren nur darauf zu beziehen ist, daß der Fetus als der primär Wachsende und mit guten Gefäßverbindungen Versorgte dem Tumor die Nahrung streitig macht, muß fraglich erscheinen.

Wenn es auch mit dem Follikelhormon in annähernd physiologischen Dosen selbst nicht gelungen ist, Carcinome zu erzeugen, so ist doch immerhin bewiesen, daß das Follikelhormon unter Umständen einen die Krebsentstehung begünstigenden Faktor darstellt. Noch wahrscheinlicher aber ist es, daß Vorstufen oder Abbauprodukte des Follikelhormons oder sehr nahe verwandte Substanzen unter pathologischen Bedingungen zu krebserzeugenden Substanzen werden können. Als bester Beweis für diese Ansicht können besonders die Versuche LACASSAGNEs angesehen werden. Auch in eigenen Versuchen gelang es uns, einwandfrei festzustellen, daß männliche Tiere eines erblich belasteten Mäusestammes, bei dem wir die spontane Entstehung von Mammacarcinomen bei Männchen in jahrelangen Beobachtungen nicht zu Gesicht bekommen hatten, Mammacarcinome entwickelten, als wir ihnen große Dosen von Follikelhormon injizierten. Dieses Ergebnis ist meines Erachtens kaum anders zu erklären, als daß auch bei den männlichen Tieren dieses Stammes eine Stoffwechselstörung vorhanden ist, die erst dann zur Tumorentwicklung führt, wenn das Ausgangsprodukt der krebserzeugenden Substanz, die bei dieser bestimmten erblichen Stoffwechselstörung gebildet wird, in größerem Maße zugeführt wird. Aus dieser Beobachtung ergibt sich also mit Wahrscheinlichkeit, daß nicht das Follikelhormon als solches als krebserzeugende Substanz anzusprechen ist, sondern nur, daß es unter bestimmten pathologischen Bedingungen dazu werden kann.

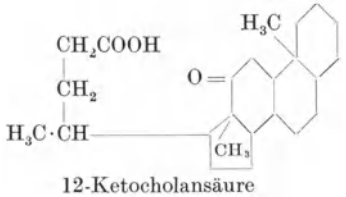
Wie aus dem mit den Gallensäuren besonders nahe verwandten Methylcholanthren diese carcinogenen Substanzen im Organismus durch einfache biochemische Vorgänge wie Oxydationen bzw. Dehydrierungen, Reduktionen usw. entstehen könnten, ist von COOK in folgender Weise dargelegt worden:



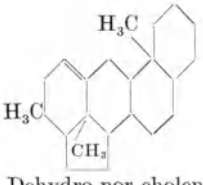
Desoxycholsäure



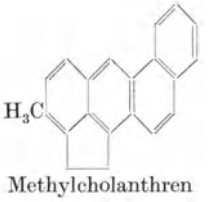
Dehydro-desoxycholsäure



12-Ketocholansäure

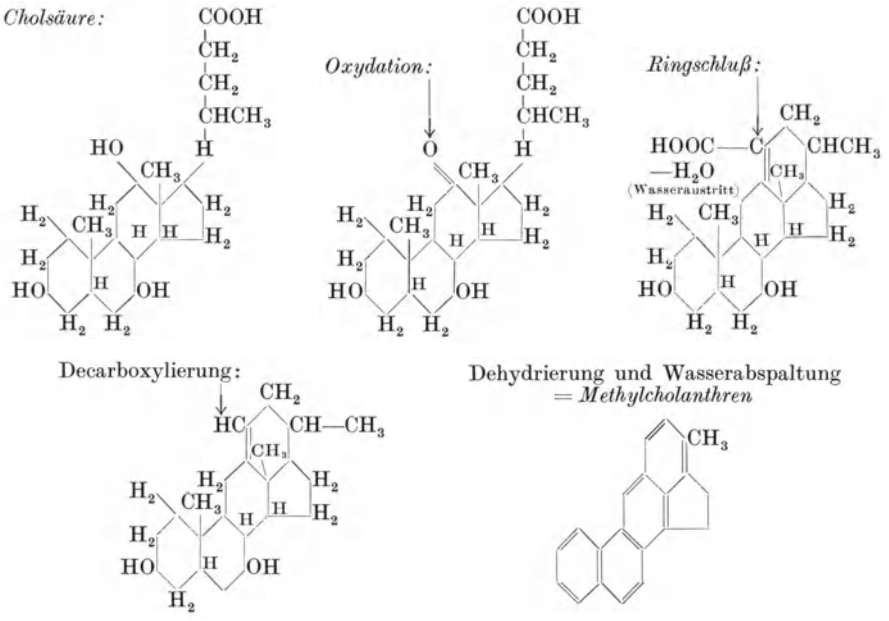


Dehydro-nor-cholen



Methylcholanthren

Es ist also durchaus vorstellbar, daß bei Entstehung von Krebs sowohl beim Tier als auch beim Menschen durch einen abnormen Abbau von Gallensäuren und chemisch verwandten Körpern krebserzeugende Verbindungen entstehen können. Denn daß der Organismus in der Lage ist, ähnliche Verbindungen zu dehydrieren, ist bereits bekannt, der Ringschluß einer entsprechenden Seitenkette ist zwar noch nicht im lebenden Körper nachgewiesen, aber doch denkbar. Es ist z. B. vielleicht auch denkbar, daß die Entwicklung des Methylcholanthrens aus Cholsäure im Organismus chemisch folgendermaßen vor sich gehen könnte:



Daß es sich bei diesen Betrachtungen um mehr als theoretisch denkbare Spekulationen handelt, scheint mir bereits aus Versuchen von BÜRGER hervorzugehen, der durch Verabreichung von Galle ähnlich wie BÜNGELER nach Indoldarreichung leukämische Veränderungen in Milz und Leber erzeugen konnte, die teilweise bereits Übergänge zu geschwulstartigen Bildungen darzustellen scheinen. Ich glaube, daß es unter Variationen der Versuchsanordnung gelingen wird, auch mit Gallensäuren, z. B. bei geeigneten belasteten Stämmen, echte bösartige Tumoren zu erzeugen. Auch an das Cholesterin und ähnliche Substanzen als Ausgangsprodukt carcinogener Substanzen muß gedacht werden. Es sei erwähnt, daß auch die Darstellung des Testikelhormons aus dem Cholesterin gelang (RUZICKA). Es wäre also vorstellbar, daß bei Störungen im allgemeinen Stoffwechsel anstatt physiologischer Produkte aus Cholesterin und verwandten im Organismus vorhandenen Substanzen ebenfalls carcinogene Produkte entstehen könnten; wenn auch ein normaler Organismus in der Lage ist, gewöhnlich diese Substanzen zu unschädlichen Produkten abzubauen, so sicherlich nicht ein in seinen Stoffwechselfunktionen gestörter und alternder Organismus. Es ist vollkommen verkehrt, anzunehmen, daß für den alternden Organismus dieselbe Kost zuträglich sei wie z. B. für den jugendlichen, noch physiologisch wachsenden. Es ist mehrfach experimentell festgestellt worden, daß vermehrte Cholesterinzufuhr das Wachstum von Teercarcinomen (BORST) oder die Entwicklung von Tumoren nach Scharlachrotölinjektionen (FISCHER-WASELS) begünstigt. Möglicherweise entstehen erst in einem durch die genannten Substanzen in seinen Stoffwechselfunktionen gestörten Organismus aus physiologischen Produkten wie Cholesterin u. a. das Krebswachstum fördernde Substanzen besonders leicht. Auch auf Grund der von ROFFO durchgeführten, erfolgreichen Versuche, durch natürliche Sonnenbestrahlung der Haut bösartige Tumoren zu erzeugen, muß man sich fragen, ob als Folge der intensiven Hautbestrahlung carcinogene Produkte

in dieser entstanden sein könnten, insbesondere aus dem Cholesterin und chemisch verwandten Stoffen.

Wenn das Follikelhormon und das männliche Geschlechtshormon Beziehungen zu Krebs erzeugenden Substanzen besitzen, so wäre es auch denkbar, daß die bei der weiblichen und männlichen Keimdrüse übergeordneten Hypophysenvorderlappenhormone einen indirekten Einfluß auf die Krebsentstehung haben können.

Der weiblichen und männlichen Keimdrüse übergeordnet ist das gonadotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. Die Vorgänge im reifen Ovar sind, wie wir aus den Arbeiten von EVANS wissen, abhängig von der sekretorischen Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens. Injektion von Follikelhormon übt auf das Ovarium selbst keine Wirkung aus. Es ist nun das Verdienst von ASCHHEIM und ZONDEK, gezeigt zu haben, daß ein ähnlicher Stoff wie im Hypophysenvorderlappen auch im Harn gravider Warmblüter auftritt. Dieses Hormon tritt wie das Follikelhormon sehr reichlich im Schwangerenurin auf und wird daraus dargestellt. Der Test, der zur Auffindung dieses Prolan genannten Hormons geführt hat, gründet sich auf die Beobachtung, daß die Injektion von Harn bei infantilen Mäusen die Follikelreife auslöst. Nach der Injektion kommt es bei der infantilen Maus oder Ratte

1. zur Follikelreifung,
2. zum Follikelsprung mit Bildung des roten Körpers und
3. schließlich zur Corpus luteum-Bildung;
4. kann man sogar bei Verabreichung des Hormons bei infantilen Tieren eine Befruchtung erreichen.

Der beschriebene Test der Follikelreifung, der Bildung der roten Körper bei infantilen Tieren ist so empfindlich, daß man auf ihm die frühe Schwangerschaftsdiagnose gründen konnte. Besonders bemerkenswert ist nun, daß das Hormon auch bei der Blasenmole und bei Chorionepitheliom vermehrt ausgeschieden wird. Auch beim Tumorkranken ist die Ausscheidung um das 20 bis 30fache erhöht. Diagnostisch ist die Reaktion bei Tumoren jedoch kaum verwertbar, da eine vermehrte Ausscheidung auch bei benignen Tumoren sich findet, besonders bei benignen Genitaltumoren. Beim Prostatacarcinom ist die Reaktion negativ. Hingegen findet sich eine stark vermehrte Hormonausscheidung bei Hodencarcinom. Dieselbe Reaktion, die also bei der Frau die Schwangerschaft anzeigt, zeigt beim Mann ein Hodencarcinom an bzw. auch Chorionepitheliome und Seminome.

REISS und HOCHWALD sowie ZONDEK und HARTOCH behaupten, daß durch hohe Dosen von Prolan das Ca.-Wachstum gehemmt wird, besonders soll nach ZONDEKs Angaben die Wachstumsfähigkeit bei Impfcarcinomen in den kommenden Generationen abnehmen. Davon habe ich mich jedoch nicht überzeugen können.

Das Hypophysenvorderlappenhormon ist bisher nicht rein dargestellt, sondern nur stark angereichert worden. Ob es überhaupt schon ein einheitlicher Köper ist, ist fraglich, vielleicht hat man zwei Hormone vor sich, nämlich a) ein Reifungshormon, b) ein Luteinisierungshormon.

Da wahrscheinlich alle Hormone untereinander in Beziehung stehen, ist nicht ausgeschlossen, daß auch noch andere Hormone Bedeutung für die Krebs-

entstehung haben könnten. So besteht z. B. die Ansicht, daß bei Basedowkranken keine oder nur ganz ausnahmsweise Carcinome entstehen. Die verschiedenen Hormone können untereinander fördernd einwirken, aber auch hemmend. Es gibt im Organismus sicher solche Substanzen, die der carcinogenen Wirkung einzelner Stoffe entgegenwirken. Außerdem wissen wir, daß Infektionen und andere Prozesse die Geschwulstentwicklung hemmend beeinflussen können. An unseren Mäusecarcinomen konnten wir beobachten, daß zahlreiche Infektionen, besonders solche mit Erregern der Paratyphus- und GÄRTNER-Gruppe schon im Stadium der latenten Infektion das Angehen von Transplantattumoren manchmal verhindern. In einigen Fällen gelang es uns sogar, durch Infektion mit diesen Erregern bereits vorhandene Transplantattumoren bei Mäusen zur Rückbildung zu bringen. Ähnliche Beobachtungen konnte TEUTSCHLÄNDER bei Hühnertumoren machen. WEICHARDT berichtet, daß er durch Einspritzung von unspezifisch wirkenden, den Stoffwechsel — ähnlich wie die Infektionen — erhöhenden Mitteln (Caseosan u. a.) Tumorwachstum hemmen konnte. Noch bessere Resultate erhielt er durch parenterale Einverleibung von Thyroxin. Wir haben schon erfahren, daß das Follikelhormon außer in den Follikeln auch ziemlich reichlich in der Placenta vorhanden ist. In der Placenta stoßen bekanntlich mütterliches und embryonales Gewebe zusammen. Würde der gesunde Organismus nicht auch Hemmungssubstanzen besitzen, so würde das Vorhandensein embryonaler Zellen häufig die Möglichkeit geben, daß es von hier aus zur Bildung maligner Geschwülste käme. Das ist aber nur selten der Fall (Blasenmole, Chorionepitheliom).

Welche Rolle andere Wuchshormone als die bereits genannten bei Carcinomen spielen, steht heute noch nicht fest. Eine genauere Kenntnis von Wuchshormonen besitzen wir nur von Pflanzen, namentlich durch die Untersuchungen von WENDT.

Schneidet man die Spitzen von Haferkeimlingen ab, so hört das Längenwachstum auf, setzt man die Spitzen wieder auf, so wächst der Keimling weiter. Denselben Effekt erzielt man durch Agarblöckchen, in die man aus Haferkeimlingsspitzen das Hormon hineindiffundieren ließ. Nach einiger Zeit bildet sich dieses Auxin genannte Wuchshormon an den regenerierenden Stellen neu. Auch bei Menschen ist dieses Wuchshormon festgestellt worden. Nach den Angaben von KÖGL scheidet jeder Mensch täglich im Harn 1—3 mg aus. Auch in den endokrinen Drüsen des Menschen findet sich das Hormon, ebenfalls im Darm usw. Nicht gefunden wurde es in der Muskulatur. Hingegen war es deutlich nachweisbar in den menschlichen Carcinomen. Auf Transplantattumoren scheint das Auxin nur in geringem Grade wachstumsfördernd zu wirken. Während das Auxin im wesentlichen nur das Längen- und Größenwachstum der Zellen beeinflußt, gibt es in der Hefe ein das Teilungsvermögen anregendes Hormon, Bios genannt. Darüber ist aber chemisch noch nichts Genaues bekannt.

In Tumorzellen scheint nach unseren eigenen Untersuchungen eine wachstumsfördernde Substanz vorhanden zu sein; wäßrige Extrakte aus Tumoren förderten in großen Dosen das Wachstum von Transplantattumoren.

Daß auch andere Vitamine als das mit den carcinogenen Substanzen chemisch am nächsten verwandte D-Vitamin Beziehungen zur pathologischen Geschwulstbildung haben könnten, ließe sich daraus schließen, daß es bei bestimmten Mangelkrankheiten zu atypischen Epithelwucherungen kommt. Bei der A-Avitaminose

sind atypische Epithelwucherungen der Cornea, der Vagina und des Magens beobachtet worden. Es wurde schon erwähnt, daß das Follikelhormon bei kleinen Nagern in der Vagina spezifische Veränderungen hervorruft. Das Auftreten des Schollenstadiums ist zwar spezifisch für die Wirkung des Hormons, doch besteht, wie erwähnt, die Ausnahme, daß auch bei Vitamin A-freier Ernährung von weiblichen Ratten das anatomische Bild des Schollenstadiums in der Vagina, das Bild der Dauerbrunst eintritt. Die pathologischen Verhornungen, die beim Vitamin A-Mangel auftreten, können durch kleine Gaben von Vitamin A zur Rückbildung gebracht werden. Überdosierungen von Vitamin A hingegen führen, wie ich am Plattenepithel des Vormagens der Ratte zeigen konnte, zu starken Regenerationserscheinungen, so daß Verhornungen in normalerweise verhornenden Bezirken ganz ausbleiben können.

IV. Der Einfluß von Teer, Arsen und den synthetisch hergestellten carcinogenen Substanzen auf den Organismus.

Betrachten wir die chemische Verschiedenartigkeit der uns bekannten chemischen Substanzen, die mit Sicherheit Krebs erzeugen können, so sehen wir keinen Fingerzeig, der uns auf Grund der Konstitution sagen würde, warum diese Substanzen wirken. Bei der grundsätzlichen Verschiedenheit dieser Substanzen ist die Annahme naheliegend, daß sie alle in irgendeiner Weise derart schädigend auf die Körperzellen wirken, daß eine bestimmte Reaktionsform, eben die maligne Degeneration, ausgelöst wird. Wir wissen aus zahlreichen anderen Beobachtungen, daß die Körperzelle auf ganz verschiedenartige Schädigungen in gleicher Weise reagiert; die Körperzelle hat eben nur eine gewisse Anzahl von Reaktionsmöglichkeiten auf ganz verschiedenartige Schädigungen. Nur so wird es uns einigermaßen verständlich, daß eine maligne Zellentartung durch so verschiedenartige Einwirkungen stattfinden kann, wie z. B. durch die genannten Kohlenwasserstoffe einerseits, Arsen, Indol und Strahlenwirkungen andererseits. Voraussichtlich wirken alle diese Substanzen ebenso wie die strahlenden Energien, die zur Entwicklung von bösartigen Tumoren führen, auf normale Körperzellen in der Weise, daß sie bestimmte Stoffwechselstörungen in der Zelle auslösen.

Ich habe mir die Wirkung des Teers beispielsweise auf Grund pathologisch-anatomischer Beobachtungen auf etwa folgende Weise vorgestellt. Unter der Giftwirkung des Teers kommt es zur Störung bestimmter Stoffwechselvorgänge der Zellen. Schon bevor wir am Epithel Veränderungen mikroskopisch feststellen können, sehen wir am Bindegewebe unter der geteerten Hautstelle eine deutliche Reaktion. Wir sehen eine Vermehrung der Bindegewebszellen, Vergrößerung und Vermehrung der Endothelien und Bindegewebsphagocyten und eine vermehrte Blutfülle in den Capillaren. Dieselben morphologischen Veränderungen können wir an diesen Zellen durch die Zufuhr verschiedener abbaufähiger Eiweißsubstanzen hervorrufen. Wir wissen, daß bei wiederholter Zufuhr sich die fermentativen Abbaufähigkeiten der Endothelien und Bindegewebsphagocyten ganz rapid steigern können. Die überstarken fermentativen Reaktionen richten sich in diesem Fall aber nicht wie bei Infektionen gegen artfremde Eiweißsubstanzen wie Bakterien usw., sondern gegen körpereigene Stoffe. Daß die Bindegewebs- und Endothelzellen sich immer mehr auf den

Abbau körpereigener Substanzen umstellen, die durch mechanische und chemische Schädigung bei der Teerung zugrunde gehen, ist meines Erachtens aber gerade das Verhängnisvolle. Denken wir uns den Vorgang der Zellproliferation bei immer einseitigerer Differenzierung sowie die vermehrte und veränderte Fermentproduktion ins Exzessive gesteigert, so werden diese Zellen allmählich mehr und mehr die Fähigkeit erlangen, noch gesundes körpereigenes Gewebe fermentativ abzubauen und in dasselbe einzuwachsen, um ihren Nahrungsbedarf zu decken. Bei der Steigerung und Änderung ihrer fermentativen Fähigkeiten können dann einzelne Zellen scheinbar besonders leicht unter der Giftwirkung der carcinogenen Substanzen Fähigkeiten erlangen, deren besondere Bedeutung für den Stoffwechsel wir noch genauer kennen lernen werden. Unter diesen Bedingungen können einzelne Zellen des proliferierenden Bindegewebes die Eigenschaft echter Tumorzellen erlangen. In der Tat sehen wir, daß in einem Teil der Fälle nach der Teerung Sarkome entstehen. Ähnliche Vorstellungen, wie sie hier für die Bindegewebszellen dargestellt sind, dürften auch für die Epithelzellen gelten. Wir haben mancherlei Anhaltspunkte, die uns zu dieser Annahme berechtigen. Beispielsweise sehen wir, daß auch das Epithel große phagocytäre Eigenschaften erlangen kann, daß es unter den geschilderten Bedingungen alle möglichen Zerfallsprodukte, ja ganze Zellen, wie z. B. weiße und rote Blutkörperchen, in sich aufnehmen kann. Die vielen Einschlüsse, welche in Carcinomzellen schon beobachtet wurden, gaben ja ursprünglich den Anlaß, Parasiten in diesen Einschlüssen zu vermuten. Im wesentlichen sind bei Anwendung tumorerzeugender Substanzen alle die histologischen Vorgänge in ähnlicher Weise zu beachten, z. B. auch bei Anwendung der stärksten krebserzeugend wirkenden Substanzen, die wir bisher kennen, des Benzpyrens und Methylcholanthrens.

Es wird meines Erachtens in Zukunft nicht so wesentlich darauf ankommen, daß wir noch 20 oder 30 neue, carcinogen wirksame Substanzen auffinden, sondern daß wir weiter und genauer solche carcinogenen Substanzen kennen lernen, die aus physiologischen Produkten des Organismus entstehen können, z. B. aus den Gallensäuren, Sexualhormonen usw. Vor allem müßten wir versuchen, festzustellen, unter welchen Bedingungen aus solchen physiologischen Produkten krebserzeugende Substanzen entstehen könnten. Denn scheinbar wirkt das Follikelhormon nicht als solches und in jedem Fall krebserzeugend, sondern nur unter bestimmten pathologischen Umständen, wie z. B. bei Vorliegen einer erblichen Disposition. Noch abwegiger ist es, daraus, daß durch Teerpinselung Carcinome erzeugt werden können, zu schließen, daß alle aus dem Teer entstehenden Produkte krebserzeugend wirken müßten. Daß dauernde, kleine chronische Schädigungen durch eine falsche Nahrung oder falsch zubereitete Nahrungsmittel eine große Rolle bei der Krebsentstehung spielen, daran ist kaum noch zu zweifeln. Man bedenke nur, warum gerade beim Menschen die Tumoren des Magen- und Darmtractus so gehäuft auftreten, vor allem bei Männern. Es würde deshalb eine lohnenswerte Aufgabe für die weitere Krebsforschung sein, festzustellen, welche von den Substanzen, die wir mit unserer Nahrung aufnehmen, sich experimentell als krebserzeugend erweisen; unter den Konservierungsmitteln wäre z. B. eine besondere Aufmerksamkeit den arsenhaltigen, die z. T. zur Behandlung des Obstes Verwendung finden, zuzuwenden. ROFFO und ROSNER haben einen bemerkenswerten Fall beschrieben, in dem bei

einem 56jährigen Mann nach Genuß von arsenhaltigem Wasser im Zusammenhang mit einer Arsenvergiftung auch Tumoren auftraten. Spekulationen helfen uns hier nicht weiter, sie können uns nur die Arbeitsrichtung aufweisen. Es sei in dieser Hinsicht nur noch einmal daran erinnert, wie relativ geringe Änderungen carcinogene Substanzen in unschädliche verwandeln und umgekehrt. Wichtiger aber als die Auffindung dieser den Nahrungsstoffen eventuell beigemischten krebsfördernden Substanzen wird die Aufklärung sein, welche Nahrungsmittel an sich dem Organismus schädlich werden können, bzw. aus welchen in den Körper aufgenommenen Stoffen in diesem selbst krebserzeugende Substanzen gebildet werden können.

V. Die am Tumorkranken und an der Tumorzelle festgestellten Stoffwechselstörungen.

Es ist kaum noch zweifelhaft, daß für die Erforschung der Bedingungen, unter denen sich beim Menschen Carcinome entwickeln, eine immer größere Bedeutung den im Organismus stattfindenden Stoffwechselvorgängen zukommen wird, sowohl was die Ernährung anbetrifft, als insbesondere auch den intermediären Stoffwechselvorgängen. Denn bisher kennen wir nur bei wenigen Berufskrebsen des Menschen die auslösende Ursache. Für die Mehrzahl der Tumoren des Menschen sind uns die Ursachen unbekannt, und ist es nunmehr eine besonders dankbare Aufgabe, die Stoffwechselvorgänge sowohl in dem erkrankten Gesamtorganismus als auch in der Tumorzelle selbst zu klären, um diejenigen Stoffwechselvorgänge kennen zu lernen, bei denen unter Umständen carcinogen wirksame Zwischenprodukte entstehen können. Aber nicht nur der Entstehung carcinogener Substanzen im Organismus wird man ein erhöhtes Augenmerk zuwenden müssen, sondern vor allem auch forschen müssen nach Stoffwechselvorgängen und Substanzen, die die Entstehung dieser krankhaften Produkte gegebenenfalls hemmen oder verhindern.

Ist die Annahme richtig, daß die Körperzelle infolge stärkster Zunahme und Änderung ihrer fermentativen Fähigkeiten bösartig wird, so müßten sich im Tumor auch vermehrt Fermente und Stoffwechselstörungen nachweisen lassen. Dies ist in der Tat der Fall. Von den Fermenten sind es besonders die Eiweiß und Kohlehydrat spaltenden, die vermehrt bzw. verändert sind. Auf eine schwere Schädigung namentlich des Eiweißstoffwechsels weist ja schon die bei den Tumoren auftretende Kachexie hin. Fr. v. Müller konnte zeigen, daß sich auch unabhängig vom Fieber und Inanition eine negative N-Bilanz beim Krebs feststellen läßt. Das nachweisbare Stickstoffdefizit spricht für einen erhöhten Eiweißzerfall. Die Krebskachexie, die mit Abmagerung und Anämie einhergeht, ist bedingt durch giftige Stoffwechselprodukte des Tumors.

Aber alle im Eiweißstoffwechsel beobachteten Veränderungen, soweit sie nur die Stickstoffbilanz berücksichtigen, scheinen nicht für den Tumor spezifisch zu sein, da unter Umständen ähnliche Störungen auch bei anderen Erkrankungen beobachtet werden können. Klinisch schien der Eiweißstoffwechsel von Tumorkranken nicht von besonderem Gepräge zu sein, alle beobachteten Veränderungen können ähnlich auch bei anderen Erkrankungen auftreten; auch die Kachexie ist nicht für das Carcinom typisch, sie findet sich nach Volhard in ähnlicher Weise auch bei der Urämie. Nach Freund zeigt die vermehrte Ausscheidung von Oxyproteinsäure im Harn die Anwesenheit eines Carcinoms an.

Die Reaktion des Blutes ist beim Carcinomkranken eher nach der alkalischen Seite verschoben. REDING und SLOSSE glauben, daß die Alkalose des Gesamtorganismus einen wichtigen Faktor der Allgemeindisposition darstellt. Doch scheint auch diese Stoffwechselstörung nur eine sekundäre zu sein, die Störung schwindet nach radikaler Operation und erfolgreicher Bestrahlung, sie ist ferner nur deutlich bei Tumoren größerer Ausdehnung, nicht bei kleinen.

Sehr bedeutungsvoll sind die Veränderungen des Stoffwechsels im Tumor selbst. Charakteristisch scheinen besonders solche Störungen zu sein, die auf eine stark veränderte Wirkung von Fermenten im Tumor selbst hinweisen. So konnte EMERSON schon beobachten, daß die Verdauung im carcinomatösen Magen weiter geht als im normalen, wodurch auch das Salzsäuredefizit bei normalem Chlorgehalt seine Erklärung findet. Durch die weitergehende Zerlegung des Eiweißes in Polypeptide und Aminosäuren treten reichlich Aminosäuren auf, die Salzsäure binden und dadurch das Salzsäuredefizit verursachen.

FR. V. MÜLLER nimmt an, daß die Beschleunigung der Verdauung im carcinomatösen Mageninhalt einem besonderen autolytischen Ferment zukommt, welches vom Tumor aus in den Mageninhalt gelangt. Dieses Ferment oder mehrere Fermente sind wahrscheinlich auch die Ursache, daß im carcinomatösen Mageninhalt die normalerweise nicht vorhandenen Eiweißspaltprodukte Tyrosin, Leuzin, Arginin u. a. auftreten. NEUBAUER und H. FISCHER konnten zeigen, daß Carcinome und Sarkome Glycyltryptophan sehr viel rascher und intensiver spalten als normale Gewebe und gutartige Geschwülste. UMBER sowie BAER und EPPINGER konnten Eiweißsubstanzen mit Transsudaten von Krebskranken hydrolytisch spalten. Durch NEUBERG und BLUMENTHAL wurde nachgewiesen, daß nicht nur die Autolyse in Krebsgeschwülsten vermehrt ist, sondern daß Krebsgeschwülste, vermischt mit anderen Geweben, auch in diesen verstärkte Autolyse bedingen. ABDERHALDEN und PINCUSSEN stellten fest, daß Mäusetumoren und menschliche Tumoren ein Tripeptid Alanylglycyl anders spalteten als normale Gewebe, indem sie zuerst Glykokoll abspalteten.

Ganz besonders schwere fermentative Störungen scheinen durch die bösartigen Geschwülste des Magen- und Darmtractus verursacht zu werden. Der vermehrte Gehalt der Carcinome an autolytischen Fermenten macht uns die starke Neigung zum Zerfall verständlich. LUBARSCH nimmt sogar an, daß durch die besonderen Fermente erst die Neigung zur Metastasenbildung bedingt wird, indem ihre verdauende Tätigkeit an entfernter Stelle einen locus minoris resistentiae schafft und so die Vorbedingung für das Haften der Krebszellen. Nach ORTH ist das Krebsproblem in erster Linie gar kein Wachstumsproblem, sondern ein Stoffwechselproblem. Nicht das Wachstum ist das Wesentliche, sondern die chemischen Veränderungen der Krebszelle.

Um den Zellstoffwechsel der Gewebe zu studieren, kann man noch andere Wege als die beschriebenen gehen, denn indem man die Gewebe zerreibt, zerstört und schädigt man die Zellen. Erst durch die von WARBURG-Dahlem eingeführte Technik gelang es, Stoffwechselstudien auch mit Erfolg an isolierten Zellen durchzuführen. WARBURG konnte zeigen, daß Gewebsschnitte von bestimmter Schnittdicke in physiologischen Salzlösungen bei Körpertemperatur längere Zeit lebend erhalten bleiben und ihr Stoffwechsel untersucht werden kann. Um den Stoffwechsel an isolierten Zellen zu prüfen, also z. B. die Sauerstoffaufnahme, die Kohlendioxydausscheidung, die Milchsäurebildung usw. arbeitete

WARBURG sehr subtile manometrische Methoden aus. Das Arbeiten mit diesen Methoden ist schwierig, vor allem muß man, um Fehlresultate zu vermeiden, unter sterilen Bedingungen arbeiten. Mit diesen Methoden gelang es WARBURG, eine große Reihe wichtiger Feststellungen zu machen. So konnten wichtige Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels festgestellt werden. WARBURG und MINAMI zeigten, daß Tumorgewebe 70—80mal mehr Kohlehydrate verbraucht als normales Körpergewebe. WARBURG hatte ursprünglich an Seeigeleiern die Beobachtung gemacht, daß im Augenblick der Befruchtung die Sauerstoffatmung auf das 6fache anstieg. Er vermutete, eine ähnliche Beschleunigung der Sauerstoffatmung beim Übergang vom ruhenden Epithel in Carcinomgewebe zu finden. Der Versuch ergab jedoch, daß der Sauerstoffverbrauch der Tumoren nicht größer war als der des ruhenden Epithels, sondern verglichen mit Niere und Leber sogar erheblich kleiner.

Bei weiterer Prüfung des Stoffwechsels der Carcinomzelle ergab sich, daß die Tumorzellen neben der Sauerstoffatmung eine zweite energieliefernde Reaktion besitzen. Die Carcinomzelle oxydiert nicht nur Zucker, sondern spaltet auch Zucker zu Milchsäure, und zwar in einem Maße, daß sie pro Stunde nicht weniger als 10—12% ihres eigenen Gewichtes an Milchsäure bildet. Es lebt also die Carcinomzelle etwa so wie ein aerober Milchsäurebacillus, zum Teil auf Kosten einer Gärung, zum Teil auf Kosten einer Oxydation. Daß die Carcinomzelle die Energie, die bei der Glykolyse frei wird, tatsächlich benutzt, konnte WARBURG auf folgende Weise zeigen: Er brachte Tumorschnitte 24 Stunden lang in körperwarme, sauerstofffreie Ringerlösung. Enthielt diese Ringerlösung Traubenzucker, so gingen die Schnitte bei der Transplantation mit derselben Impfausbeute an wie frisches Tumormaterial. Enthielt die Ringerlösung keinen Traubenzucker, so waren die Schnitte nicht mehr mit Erfolg transplantabel. Die Carcinomzelle ist also imstande, ohne Sauerstoff längere Zeit auf Kosten der Zuckergärung zu leben.

Während normale Zellen in der Regel, falls ihre Atmung erheblich gestört wird, absterben, vermag die Geschwulstzelle unter diesen Bedingungen auf Kosten der Energie des Spaltungsstoffwechsels weiter zu leben und sich sogar zu vermehren. Wahrscheinlich geht in normalen Geweben, deren Stoffwechsel fast stets in vivo sowie unter optimalen Bedingungen auch in vitro ein reiner Oxydationsstoffwechsel ist, der Zuckeroxydation eine Spaltungsphase voraus, deren Endprodukt unter anaeroben Bedingungen die Milchsäure ist. Bei Sauerstoffgegenwart schwindet diese Milchsäure oder schon eine Vorstufe durch Resynthese zu Zucker unmittelbar nach dem Entstehen (PASTEUR-MEYERHOFFsche Reaktion). Bei diesem Vorgang wird ein Teil des Zuckers verbrannt, oder die Oxydation setzt direkt an den Spaltprodukten an. Um 2 Mol. Milchsäure zum Verschwinden zu bringen bzw. an der Entstehung zu verhindern, muß 1 Mol. Sauerstoff veratmet werden. Was die Krebszelle besonders auszeichnet, ist also nicht die Gärung schlechthin, sondern die Gärung unter aeroben Bedingungen. WARBURG nimmt an, daß der Sauerstoffmangel einzelne Zellen mit glykolytischen Fähigkeiten zur Entwicklung bringt, während der größte Teil bei Sauerstoffmangel zugrunde geht. Sauerstoffmangel ist nach WARBURG das auslösende Moment bei der Tumorentstehung.

Auch die Atmung von gutartigen Tumoren reicht noch nicht aus, um die Glykolyse zum Verschwinden zu bringen. Das Verhältnis: Spaltungsstoffwechsel zu Oxydationsstoffwechsel ist für die gutartigen Tumoren aber zugunsten des

Oxydationsstoffwechsels verschoben. Im übrigen bestehen sogar Beziehungen zwischen dem Stoffwechsel von entzündlichen Granulationsgewebstumoren und echten Tumoren. NEUHAUS konnte zeigen, daß Kieselgurgranulome, also entzündliche Neubildungen, bei der Ratte annähernd denselben Gärungsstoffwechsel zeigen wie echte Tumoren. In bezug auf die aerobe Glykolyse stehen sie den echten Tumoren schon sehr nahe. So bestätigt die Stoffwechselforschung die Erfahrung der pathologischen Anatomie, daß zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren in vieler Hinsicht keine prinzipiellen, sondern nur graduelle Unterschiede bestehen.

Betrachtet man beim Tumorgewebe die Frage, warum der Spaltungsstoffwechsel im Tumor unter aeroben Bedingungen bestehen bleibt, so ergeben sich 2 Möglichkeiten. Die Atmungsstörung kann darauf beruhen, daß die Atmung zu klein bleibt bei unverändertem Meyerhoffquotienten, d. h. das Verhältnis 2 Mol. Milchsäure : 1 Mol. Sauerstoff bleibt bestehen. In diesem Fall kann zwar 1 Mol. Sauerstoff in der Zelle 2 Mol. Milchsäure zum Verschwinden bringen, aber der der Zelle zur Verfügung stehende Sauerstoff ist nicht ausreichend. Es könnte aber auch sein, daß die Atmung ausreichend ist, also genügend Sauerstoff in der Zelle vorhanden ist, aber die Wirksamkeit in der Zelle ist gestört, 2 Mol. Milchsäure können nicht mehr durch 1 Mol. Sauerstoff fortgeschafft werden, und die Oxydation wird praktisch gleich Null, weil der vorhandene Sauerstoff in der Zelle nicht angreifen kann und so die gebildete Milchsäure fortzuschaffen nicht imstande ist. Jedenfalls ist sicher, daß sich in der Geschwulstzelle eine Atmungsstörung findet und dadurch eine aerobe Gärung bedingt ist. Die Geschwulstzelle geht aber bei dieser Atmungsstörung nicht wie eine normale Zelle zugrunde, sondern sie vermag auch unter diesen Bedingungen auf Kosten der Energie des Spaltungsstoffwechsels zu leben.

Bei Betrachtung der Veränderungen, die wir im Spaltungsstoffwechsel des Tumors beobachten, drängt sich nun die Frage auf, ob die gefundenen Veränderungen primär oder Folgen einer anderen Störung sind. Für die von WARBURG aufgefundene gesteigerte Glykolyse in Tumorzellen ist es wahrscheinlich geworden, daß sie nicht die Ursache der Tumorentstehung ist. Bringt man Warmblüterzellen, die frisch aus dem Tierkörper entnommen sind, in ein glucosebicarbonathaltiges Medium, so bilden diese Zellen allmählich vermehrt Milchsäure, namentlich bei mangelhafter Sauerstoffzufuhr. Dies ist auch der Grund, warum im Organismus manche Gewebe, namentlich das Granulationsgewebe, ein ähnliches Verhalten wie Tumorgewebe zeigen. Dadurch, daß man z. B. die Atmung durch Gifte unterdrückt, kann man auch in jedem normalen Gewebe eine verstärkte Milchsäurebildung erzwingen. Es besteht aber zwischen Tumorgewebe, Granulationsgewebe, embryonalem und normalem Gewebe der kardinale Unterschied, daß bei günstigen Sauerstoffbedingungen bei embryonalem und normalem Gewebe die Milchsäurebildung durch die Atmung fast vollkommen zurückgedrängt wird, im Tumor bleibt jedoch im wesentlichen die Milchsäurebildung auch unter aeroben Bedingungen vorhanden. DEMUTH und MEYER konnten feststellen, daß in künstlichen Gewebskulturen in CARREL-Schalen der Quotient: $\frac{\text{Milchsäuremenge}}{\text{Kulturgröße}} \cdot 100$ im Durchschnitt für Rattensarkomzellen etwa 2—3mal, für Mäusecarcinomzellen mehr als 10mal so groß als für Normalzellen ist. In künstlichen Medien bilden auch normale Zellen unter den veränderten

Wachstumsbedingungen eine gewisse Menge von Milchsäure selbst in Sauerstoffatmosphäre, ohne daß sie dadurch aber eine Umwandlung zur Tumorzelle erfahren. Im Tumor erfolgt aber selbst unter günstigsten Bedingungen nur eine Herabsetzung der Milchsäurebildung um 25%. Die Atmungsgröße von Tumorzellen ist sowohl bei Spontan- als auch bei Transplantationstumoren sehr klein, namentlich auch im Vergleich zu embryonalen Zellen. Es scheint also, als ob im Tumor- und Granulationsgewebe Substanzen vorhanden sind, die die Atmung hemmen können, oder aber Tumor- und Granulationsgewebe enthalten zu wenig Atmungsferment.

Die verstärkte Milchsäurebildung im Tumor kann man nicht nur am herausgenommenen Tumor nachweisen, sondern auch am lebenden Tier. C. und C. CORI stellten fest, daß nach intraperitonealer Traubenzuckerinjektion der Milchsäuregehalt in dem Tumor vermehrt war, während er in der Leber unverändert blieb. Ferner untersuchten sie den Milchsäuregehalt des Blutes vor und nach der Passage der Tumoren. So fanden sie bei Untersuchungen des Flügelvenenblutes bei Hühnern, die einen ROUS-Tumor am Flügel trugen, nach Passage des Blutes durch den Tumor eine Milchsäurevermehrung von 16-mg% und eine Abnahme des Traubenzuckers um 23 mg-%.

WARBURG, WIND und NEGELEIN konnten bei Ratten mit intraperitoneal eingeimpftem JENSEN-Sarkom feststellen, daß das Bauchvenenblut sogar 46 mg-% mehr Milchsäure enthielt als das Blut der Aorta. Es ergibt sich also, daß sich Tumorzellen nicht nur unter anaeroben Bedingungen, sondern auch unter aeroben Bedingungen sowohl in vitro als auch in vivo durch eine starke Milchsäurebildung auszeichnen. Auch manche normalen Gewebe — außer den erwähnten Granulationsgeweben — zeigen in vitro unter aeroben Bedingungen eine Gärung, so die Netzhaut. Auch in der Placenta und den weißen Blutkörperchen ist unter aeroben Bedingungen eine Gärung in Ringerlösung festgestellt worden. Hingegen war bei Durchführung der Stoffwechseluntersuchungen in arteigenem Serum die aerobe Gärung bei Placenta und weißen Blutkörperchen meist gar nicht nachweisbar, im Gegensatz zu der starken aeroben Gärung des Tumorgewebes auch unter diesen Bedingungen. Die abnormen Verhältnisse bei der Netzhaut sucht WARBURG dadurch zu erklären, daß er eine Schädigung dieses empfindlichen Gewebes schon durch das Herauspräparieren und durch Temperaturschädigung annimmt. Er kam zu dieser Annahme auf Grund von Untersuchungen an Netzhäuten von Kaltblütern.

Immerhin scheinen auch normale Gewebe im Organismus Milchsäure in nicht ganz unerheblicher Menge zu bilden, denn die Milchsäure des Menschenblutes beträgt bei vollkommener Körperruhe etwa 15 mg-%. Nach starker Muskeltätigkeit kann der Milchsäurewert im Blut auf das Mehrfache des Ruhewertes ansteigen, und zwar beruht das darauf, daß bei intensiver Tätigkeit der Skeletmuskulatur ihr Gärungsvermögen stärker ansteigt als die Atmung. Durch oxydative Synthese wird die Milchsäure vor allem in der Leber und der Muskulatur wieder zu Kohlehydraten aufgebaut. Bemerkenswert ist jedoch, daß die aerobe Gärung embryonaler Zellen auch in vivo sehr klein zu sein scheint; LOESER konnte keine Vermehrung der Milchsäure in der Nabelarterie feststellen.

Entscheidend wichtig ist also nach den Ergebnissen dieser Versuche, daß der normale Gewebsstoffwechsel ein Oxydationsstoffwechsel ist, daß bei Störungen der Oxydation auch normale Gewebe einen gesteigerten Gärungsstoffwechsel zeigen. Diese Störung verschwindet aber in der Regel wieder unter aeroben

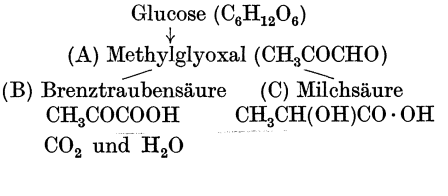
Bedingungen, hingegen bleibt in der Tumorzelle auch unter aeroben Bedingungen der pathologische Gärungsstoffwechsel bestehen. Ob dies allein eine Folge des gestörten Oxydationsstoffwechsels ist, muß fraglich erscheinen. WATERMANN konnte im Tumorgewebe einen Gärungsaktivator feststellen, der imstande war, die Gärungsintensität von Ratten- und Mäusenieren um 10—15% zu steigern. Der Aktivator konnte nach 12stündiger Extraktion des mit Quarzsand zerriebenen Gewebes mit physiologischer Kochsalzlösung gewonnen werden. Die Extrakte waren durch Berkefeldfilter filtrierbar und vertrugen 15 Min. langes Erhitzen auf 65°. Im Eisschrank hielt sich der Aktivator mehrere Tage.

KRAUT und BUMM verbesserten die Herstellung des Aktivators durch Extraktion des frischen Gewebes mit Aceton und Äther. Daß das Co-Ferment mit Brenztraubensäure identisch ist, wie einige Autoren annehmen, konnten KRAUT und NEFFLEN nicht erhärten. Das Co-Ferment T ist nach Ansicht der Autoren eine Säure, die ein schwer lösliches Bariumsalz bildet und durch 5 Minuten langes Kochen nicht zerstört wird.

Es wäre vorstellbar, daß die carcinogenen Substanzen als Atmungsgift wirken und daß diese Substanzen bei proliferierenden Geweben in bestimmter Dosierung durch Schädigung der Atmungsgröße eine derartige Umstellung des Stoffwechsels bewirken, daß Zellen mit einem Stoffwechsel, wie ihn Tumorzellen zeigen, entstehen. Bei embryonalen und Granulationsgeweben scheint diese Umstimmung noch leichter möglich zu sein als bei normalen Zellen, da diese nach den Untersuchungen von NEUHAUS und PENTIMALLI bereits eine Zunahme der aeroben Gärung zeigen. PENTIMALLI stellte fest, daß in den ersten Tagen nach der Wundsetzung in der Haut und Muskulatur die Atmungsgröße geringer wurde und die aerobe Gärung anstieg. Mit dem Eintritt der Heilung kehrte diese Stoffwechselveränderung zur Norm zurück.

Im ganzen gesehen kam man zu der Erkenntnis, daß alle rasch wachsenden Gewebe eine verstärkte Glykolyse zeigen, also besonders Tumoren, entzündliche Gewebe usw.; bei normalen Organen ist die Milchsäureproduktion erhöht in Embryonalzellen, Hoden usw., niedrig in Leber und Niere. Gehemmt wird die Glykolyse durch Substanzen wie Natriumfluorid und Oxalat. Da sowohl Fluoride wie Oxalate Komplexverbindungen mit Schwermetallen eingehen, ist die Annahme gemacht worden, daß dies durch ein Enzym bedingt ist, auf das ein Schwermetall katalytisch wirkt.

DICKENS und SIMMER gelang es, mit einer eigenen Methodik festzustellen, daß in malignen Geweben ein sehr niedriger respiratorischer Quotient vorhanden ist. Dieser Befund ließ sich sowohl bei tierischen als auch bei menschlichen Tumoren erheben. Die in dem Atmungsprozeß nachweisbare Störung scheint mit dem Kohlehydratstoffwechsel in Zusammenhang zu stehen. Interessant ist auch, daß die Retina, die eine ähnliche hohe Glykolyse unter aeroben Bedingungen zeigt wie Tumorgewebe, keine Abweichungen bei Messung des respiratorischen Quotienten besitzt. Normalerweise stellt man sich den Verlauf des Kohlehydratstoffwechsels nach folgendem Schema vor (DODDS):



Nach diesem Schema wird die Glucose zunächst in eine Triose umgespalten, wahrscheinlich Methylglyoxal, unter anaeroben Bedingungen wird daraus Milchsäure gebildet, unter aeroben Bedingungen wird ein Teil des Methylglyoxals über Säure oxydiert und schließlich zu Kohlendioxyd und Wasser. Es ist nun die Frage, an welcher Stelle die Störung des Kohlehydratstoffwechsels liegt.

Man hat in malignen Tumoren eine verringerte Menge von Insulin festgestellt, jedoch Zusatz von Insulin zu Tumorgewebe hat den Oxydationsstoffwechsel nicht merklich beeinflußt. Der Weg A—C ist beim Tumor nicht geschädigt, es findet eine hohe Glykolyse statt. Ein niedriger respiratorischer Quotient weist jedoch auf eine Störung der Reaktionen auf dem Wege A—B hin. Bei Immuntieren scheint die Reaktion A—B verstärkt zu verlaufen. In Organen, besonders von Immuntieren, finden sich Substanzen, die nach unseren Beobachtungen das Tumorwachstum hemmen, vielleicht sind es Substanzen, die fermentativ oder katalytisch die im Tumor gestörten Oxydationen fördern und so den Stoffwechsel dem normalen Stoffwechsel nähern. Auch andere Ca.-hemmende Substanzen wie Bernsteinsäure, Brenztraubensäure u. a., letztere nach Untersuchungen von Ottenstein und Pastinsky besonders zusammen mit Pankreasfermenten, könnten in dieser Richtung wirken.

Im Jahre 1903 hat Boas darauf hingewiesen, daß bei Diabetikern, die ein Carcinom bekommen, die ausgeschiedenen Harnzuckermengen sich verringern. Später beobachteten Wetzlar-Ligeti und Köstenblatt, daß bei Diabetikern mit einer malignen Geschwulst zwar die Glykosurie verschwindet, der Blutzucker jedoch hoch bleibt. Die Autoren nehmen an, daß die Hyperglykämie eine zweckmäßige Reaktion darstellt, und zwar eine Reaktion auf die mangelhafte Fähigkeit des Krebskranken, Sauerstoff zu verwerten. Infolge des Darniederliegens der Oxydationen muß dem Körper eine größere Kohlehydratmenge zur Verfügung stehen, ähnlich wie der Krebszelle selbst, um seine Energie aus Gärungsvorgängen zu decken, wenn auch auf unzweckmäßige Weise. In ähnlicher Weise kommt es auch bei anderen Störungen der Sauerstoffversorgung zu Hyperglykämie, z. B. bei mechanischer Asphyxie, bei Narkose, bei ausgiebigen Aderlässen, perniziöser Anämie usw.

Es ist auch daran zu denken, daß Schwermetallsalze, mit denen eine gewisse Wirkung bei Tumoren erzielt wurde, als Katalysatoren oxydativer Prozesse wirken (Vanadium, Kupfer, Silberverbindungen).

Über weitere Stoffwechseleigentümlichkeiten sind wir besonders auch durch Einführung der in vitro-Gewebszüchtungsmethoden weiter unterrichtet worden. Ich möchte hier besonders auf die Ergebnisse hinweisen, die in dem Kaiser Wilhelm-Institut in Berlin-Dahlem von Albert Fischer und seinen Mitarbeitern erzielt worden sind. Es gelang, in einem Medium von Hühner- und Rattenplasma mit 20% Proteosen und einer Spur von Embryonalextrakt den Stamm eines Ehrlichschen Impfcarcinoms der Maus in vitro zu züchten, und zwar über ein Jahr hinaus in weit mehr als 100 Passagen. Es zeigte sich bei diesen Versuchen, daß die Carcinomzelle ihre Malignität in vitro bewahrte und daß die Malignität an die epithelialen Elemente, und zwar nur an diese, gebunden war. Dieser Befund ist besonders wichtig, da man früher annahm, daß Krebszellen nur im Zusammenhang mit Stromazellen wachstumsfähig wären.

Als besondere Stoffwechseleigentümlichkeit der Krebszelle wurde ferner festgestellt, daß Carcinomzellen ihre Zellsubstanz aus vollkommen heterologem

Material aufbauen können. Sie können in einem heterologen Medium unbegrenzt lange leben. Im Gegensatz zu normalen Zellen brauchen sie hierzu keinen Embryonalextrakt oder Proteosen. Wenn man z. B. Fibroblasten oder normale Epithelzellen in Serum allein züchtet, so wachsen sie nur kurze Zeit; Krebszellen hingegen können ihr Protoplasma allein aus Serum aufbauen.

Die vermehrte Proteolyse der bösartigen Tumoren ließ sich auch bei der Gewebszüchtung nachweisen. Die Krebszelle zeigt nach RHODA ERDMANN die besondere Fähigkeit, das zur Züchtung verwendete geronnene Plasma zu verflüssigen. Ferner ist die Krebszelle nach DREW in der Lage, Fibrin zu verflüssigen. ALBERT FISCHER vertritt deshalb mit Recht die Ansicht, daß das proteolytische Vermögen eine der gefährlichsten Waffen der Geschwulstzellen gegenüber normalen Zellen ist. Die Krebszellen zeigen in den Kulturen geradezu eine chemische Phagocytose, indem zugesetzte Muskelgewebe und andere normale Gewebe aufgelöst werden. Carcinomzellen überwuchern in vitro alle anderen Gewebsarten einschließlich Leukocyten. Jedoch ist das relative Wachstum der Krebszelle in vitro viel geringer als das von normalen Zellen. So verdoppelt z. B. eine Bindegewebskultur ihre Masse in mindestens 48 Stunden, eine Epithelkultur in 72 Stunden, eine Carcinomkultur braucht noch länger.

Bei Wachstum der Kulturen in Heparinplasma trat eine Hemmung der Wachstumsgeschwindigkeit ein; wurden die Kulturen durch Ausschnitt eines Sektors verwundet, so trat ein stark beschleunigtes Wachstum auf. Wurde die Verletzungsstelle mit Tyrodelösung ausgewaschen und ließ man die Spülflüssigkeit auf eine nicht verletzte Kultur in Heparinplasma einwirken, so trat auch in dieser Kultur beschleunigtes Wachstum ein. A. FISCHER schließt aus diesen Beobachtungen auf das Vorhandensein wachstumsfördernder Zellzerfallsstoffe in den Tumorzellen. Auch aus unseren Versuchen über die Immunisierung glauben wir schließen zu können, daß in den Tumorzellen wachstumsfördernde Substanzen vorhanden sind. WEICHARDT hat die Ansicht vertreten, daß aktivierende Spaltprodukte das Wachstum der Ca.-Zellen fördern, während die Wirkung dieser aktivierenden Spaltprodukte auf das umgebende Gewebe das Ca.-Wachstum hemmen müßte. Durch diese Anschauung erklärt WEICHARDT die allerdings nicht immer sicheren Erfolge der unspezifischen Therapie. Amerikanische Forscher wie VOEGTLIN, HAMMET und REIMANN nehmen an, daß besonders SH-haltige Substanzen als wachstumsfördernde in Betracht zu ziehen sind.

Gegen eine Reihe von Schädigungen erwies sich die Krebszelle weniger resistent als die normale Zelle. Während Fibroblasten mehrere Passagen hindurch in einem sauren Medium bei einer p_H 6 gezüchtet werden konnten, stellten Krebszellen ihr Wachstum völlig ein. Auch bei einer p_H 7 zeigten sich noch zweifellos Zeichen einer Wachstumshemmung. In einer Mischkultur von Mäusefibroblasten und Mäusecarcinomgewebe wuchsen die Carcinomzellen nicht bei einem Zusatz von $CaCl_2$, während Fibroblasten weiterwuchsen. Auch gelang es A. FISCHER, Hühnersarkomkulturen durch einen erhöhten Sauerstoffdruck von 3—6 Atmosphären rascher abzutöten als Kulturen von normalen Fibroblasten. Es zeigte sich also eine Möglichkeit, bei passender Wahl von Sauerstoffdruck und Zeit, Tumorzellen zu zerstören bei gleichzeitiger Erhaltung der normalen Zellen.

Ferner konnte auf Grund der in vitro-Züchtungsverfahren die wichtige Tatsache festgestellt werden, daß es sogar in vitro gelang, normale Körperzellen

in Tumorzellen umzuwandeln. Aus normalen Embryonalzellen, ja aus normalen Körperzellen, insbesondere den Monocyten des Hühnerblutes und den Makrophagen der Milz, gelang es, in vitro durch Teer und Arsen Geschwulstzellen zu erzeugen, die, auf das Huhn transplantiert, Geschwülste von höchster Bösartigkeit hervorriefen und die sogar, durch Berkefieldfiltrat auf andere Hühner übertragen, wieder neue Geschwülste erzeugten. CARREL überimpfte Hühnerembryonalbrei, den er in sehr verdünnten Lösungen von arseniger Säure suspendierte, in die Brustmuskulatur erwachsener Hühner und erzielte in einigen Fällen bösartig wachsende Tumoren, die sich sogar in Berkefieldfiltraten auf andere Hühner übertragen ließen. Mit Indol und Teer erzielte er ähnliche Resultate. FISCHER übertrug Impfgewebe eines 17 Tage alten Hühnerembryos in ein Kulturmedium, dem 10 Mol. Arsensäure zugesetzt waren. Bei Übertragung dieser Kultur in normale Nährmedien sah er eine starke Verflüssigung der Kultur, wie man sie bei Tumorzellen sieht. Die zuletzt erwähnten Versuche konnten jedoch bisher nicht regelmäßig reproduziert werden.

Alle Beobachtungen in den Gewebskulturen sprechen ebenfalls für eine besondere fermentative Fähigkeit der Tumorzellen. Dazu kommen noch weitere wichtige Beobachtungen über den Fermentstoffwechsel, nämlich Untersuchungen über das Vorkommen von Phosphatase und Arginase im Tumor und tumorkranken Organismus.

WALDSCHMIDT-LEITZ und MCDONALD berichteten 1933 über das Auftreten von Enzymen in Tumoren. Ausgehend von der Erkenntnis ORTHS und WARBURGS, daß das Tumorproblem als Stoffwechselproblem aufzufassen ist, untersuchten sie die Bedeutung einer Reihe von intracellulären Enzymen bei bösartigen Tumoren. Sie untersuchten bei experimentell erzeugten Carcinomen und Sarkomen sowie in den Organen erkrankter Tiere intracelluläre proteolytische Enzyme, Kathepsin sowie Peptidasen, ferner Arginase, Desamidasen, Phosphatase und Katalase. Von den untersuchten Enzymen zeigte die Mehrzahl, nämlich Kathepsin, Phosphatase sowie Desamidase mit der Alterung der Tumoren, besonders mit der Zunahme von nekrotischen Herden in den Tumoren, eine bedeutende Abnahme. Daraus ist zu schließen, daß diese Fermente fast ausschließlich im Parenchymgewebe der Tumoren enthalten sind. Arginase hingegen zeigte das entgegengesetzte Verhalten, sie nahm mit steigender Nekrose im Tumor erheblich zu. Vielleicht beruht die Anhäufung dieses Fermentes im Tumor darauf, daß dieses Enzym, dem bei der Harnstoffbildung eine wesentliche Rolle zukommt, während der Zerfallsvorgänge im Tumor notwendig ist. Die Menge der peptidspaltenden Enzyme, der Aminopolypeptidase und Dipeptidase sowie Katalase zeigte keine deutlich erkennbare Abhängigkeit von dem Alterungsgrad der Tumoren.

Der Enzymgehalt der Tumoren war dem der normalen Organe qualitativ ähnlich, jedoch quantitativ zum Teil wesentlich abweichend. Von dem Muskelgewebe, in welches der wachsende Tumor eingebettet ist, ist das Tumorgewebe in seiner enzymatischen Aktivität jedenfalls wesentlich verschieden. Arginase ist z. B. in der normalen Muskulatur gar nicht vorhanden. Auch der Aktivierungszustand der Fermente in dem Tumor zeigte Besonderheiten, z. B. war die im Tumor reichlich vorhandene Arginase nur unvollkommen aktiviert. Zur Aktivierung der Arginase ist Sulfhydril und Schwermetall erforderlich, im Tumor selbst fehlt scheinbar das Metall.

EDLBACHER und MERZ konnten feststellen, daß in allen Geweben, in denen ein gesteigertes Wachstum stattfand, eine höchst charakteristische Steigerung der Argininspaltung durch Arginase nachweisbar war, einerlei ob es sich um benigne oder maligne Neoplasmen handelte. Auch Granulationsgewebe und Embryonalgewebe zeigten dieselbe Reaktion. Die gesteigerte Fähigkeit der Gewebe, die Argininspaltung durchzuführen, wurde von den genannten Autoren als ein Wachstumsphänomen angesehen, das sich besonders bei der raschen Zellteilung maligner Gewebe dokumentiert. Ferner konnten EDLBACHER und MERZ feststellen, daß die enzymatische Spaltung des Arginins in Harnstoff und Ornithin in hohem Maße sauerstoffempfindlich ist; anscheinend wird die Enzymwirkung durch Sauerstoff geschädigt.

Ferner ergaben Untersuchungen von EDLBACHER und KUTSCHER, daß Tumorgewebe in enormem Umfang die Fähigkeit besitzt, aus zugesetzter tierischer oder pflanzlicher Nucleinsäure große Mengen von anorganischer Phosphorsäure abzuspalten. Es ist also im Tumorgewebe eine Phosphatase vorhanden, die ähnlich wie die in der Leber auftretende, von THANNHAUSER und DEUTSCH beschriebene Phosphatase Nucleinsäure zerlegt. Die Versuche wurden an drei verschiedenen Impftumoren, nämlich am EHRLICHschen Mäusecarcinom, am JENSENschen Rattensarkom und am ROUSSchen Hühnersarkom durchgeführt. Die beiden Säugetiertumoren zeigten eine Abspaltung der Nucleinsäuren in ganz enormem Umfange, während das Hühnersarkom nur eine ganz geringe Spaltung aufwies. In dieser Hinsicht verhielt sich das Hühnersarkom ganz analog wie bei der Arginasespaltung, bei der eine deutliche, aber im Vergleich zum Säugetiertumor geringfügige Harnstoffbildung beobachtet wurde, prinzipiell findet aber auch beim Hühnertumor eine Dephosphorylierung der Nucleinsäure statt. Beim Mäusecarcinom und den Rattentumoren hat die Reaktion einen derartig enormen Umfang, daß bei einstündiger Exposition bei 37° fast 40%, bei zweistündiger Exposition die Gesamtmenge des als Nucleinsäure vorhandenen Phosphors in Form von anorganischer Phosphorsäure abgespalten wurde. Auch bei allen untersuchten Fällen von menschlichen Tumoren fand sich die Abspaltung, nur waren die Ausbeuten von Phosphorsäure hier wechselnd, da es nur in den seltensten Fällen gelingt, isoliert reines Tumorgewebe zu erhalten.

Es muß also aus diesen Untersuchungen der Schluß gezogen werden, daß die Dephosphorylierung der Nucleinsäure ein Vorgang ist, der in allen malignen Neoplasmen stattfindet.

Die Untersuchung von benignen Tumoren, z. B. Nasenpolypen, auch von Granulationsgewebe ergab eine geringe, aber doch noch deutlich nachweisbare Spaltung. Außer Leber, Thymus, Niere, die auch im erwachsenen Organismus die Spaltung zeigen, erwies sich die Placenta besonders reich an Ferment.

Besonders auffallend blieb aber der hohe Phosphatasegehalt des Tumors. Die Phosphatase spaltet hauptsächlich die in dem Kern vorhandenen Nucleinsäuren. Die Phosphatasewerte eines Tumors oder Organs werden bestimmt, indem man die Fermente — wäßrige oder Glycerinextrakte aus Tumoren, Organen bzw. Blut — auf verschiedene Nucleinsäuren einwirken läßt, z. B. Hefenucleinsäure, Thymusnucleinsäure oder Tumornucleinsäure. Man stellt dann fest, wieviel freie Phosphorsäure sich nach einer bestimmten Zeit nachweisen läßt. Ein Bestandteil der Nucleinsäure ist Phosphorsäure, und diese läßt sich methodisch gut nachweisen. Man fand bei diesen Untersuchungen auch, daß im Blut

tumorkranker Tiere und Menschen wesentlich vermehrt Phosphatase nachweisbar ist.

Ferner gelang der bedeutsame Nachweis, daß der Tumor eine Umstimmung des Stoffwechsels des Gesamtorganismus herbeiführt. Dies konnte in eindeutiger Weise dadurch nachgewiesen werden, daß die Muskulatur carcinomkranker Tiere einige Zeit nach der Tumorimpfung dieselbe Reaktion wie der Tumor selbst zu zeigen begann. Muskulatur von Sarkomratten mit nur etwa bohnengroßen Tumoren spaltete Nucleinsäuren teilweise stärker als der Tumor selbst. Die Muskulatur von Hühnern mit ROUS-Sarkom ergab ebenfalls eine deutliche Spaltung, wodurch bewiesen wurde, daß die Reaktion auch für das ROUS-Sarkom charakteristisch ist, trotzdem sich die Reaktion im Tumor selbst nur in geringem Umfange nachweisen läßt. Im Gegensatz zu der Muskulatur von tumorkranken Hühnern fand sich in der Muskulatur normaler Tiere niemals eine Spaltung. In der Leber erkrankter Tiere fand sich außerdem ein herabgesetzter Arginasegehalt, in der Niere ein erhöhter Gehalt an Phosphatase.

Der pathologische Stoffwechsel betrifft also nicht nur den Tumor, sondern den Gesamtorganismus. BÜNGELER konnte zeigen, daß eine gesteigerte Glykolyse schon vor Entwicklung des Tumors in Organen teergeschädigter oder arsengeschädigter Tiere nachweisbar ist. Der bösartige Tumor ist also kein lokales Leiden. Vielleicht kann man mit WALDSCHMIDT-LEITZ, MERZ und EDLBACHER mit Reserve sogar die Vermutung aussprechen, daß die eigentümliche Störung der Beziehungen zwischen oxydativem und hydrolytischem Kohlehydratabbau, wie wir sie im Kohlehydratabbau bei der PASTEURschen Reaktion sehen, in ein allgemeines Prinzip einzuordnen ist, das auch für den Arginin- und Nucleinstoffwechsel zutrifft: Nicht nur im Kohlehydratstoffwechsel, sondern auch im Eiweißstoffwechsel überwiegen im Tumor die hydrolytischen Vorgänge gegenüber den oxydativen. Merkwürdig ist, daß die Nucleinsäurespaltung im Tumor durch NaF nicht gehemmt wird, daß die NaF-Hemmung jedoch in der Leber gesunder und carcinomatöser Tiere vorhanden ist. Vielleicht kommt dem nucleinspaltenden Ferment eine größere kausale Bedeutung zu als den kohlehydratspaltenden Fermenten.

Auch auf Störungen des fermentativen Fettstoffwechsels bei Tumoren ist von WATERMANN und anderen hingewiesen worden. KÖHLER wies nach, daß bei Anwesenheit eines Carcinoms in den meisten Fällen eine deutliche Vermehrung, aber in anderen Fällen auch eine ebenso ausgesprochene Verminderung der Lipase im Serum nachgewiesen werden kann. CRONIN LOWE sieht in der Vermehrung der lipolytischen Fähigkeit des Serums eine natürliche Abwehr des Körpers. Nach radikaler operativer Entfernung des Geschwulstgewebes soll sich die normale lipolytische Serumaktivität wieder herstellen, die bei fortgeschrittenen Tumoren vermindert ist. Nach Untersuchungen von EDLBACHER und NEBER enthalten Blut und Gewebe tumorkranker Tiere wesentlich weniger Lipase als Blut und Gewebe gesunder Tiere. ASCOLI und seine Mitarbeiter konnten zeigen, daß bei Trägern von malignen Tumoren der Gehalt des Serums an ungesättigten und schwach gebundenen Fettsäuren vermehrt ist. Auch INDOVINA und SALVATORE FIANDACA nehmen an, daß bei Trägern von bösartigen Tumoren eine Störung des Fettstoffwechsels vorliegt, die sich vor allem auf ungesättigte Fettsäuren und solche mit labiler Bindung erstreckt. Nach den Untersuchungen EDLBACHERs ist das Lipasespaltungsvermögen von Organen tumorkranker Tiere im Gegensatz

zu Normaltieren stark herabgesetzt. EDLBACHER konnte diese Befunde an Leber, Gehirn und Blut erheben und ist der Ansicht, daß darin ein grundlegender Unterschied zwischen Organen tumorkranker und gesunder Tiere besteht.

Auch im Salz- und Wassergehalt sind Unterschiede zwischen malignen Tumoren und normalen Geweben festgestellt worden. Der Wassergehalt ist in malignen Geweben wie auch in fetalen Geweben gegenüber normalen Körpergeweben erheblich vermehrt. ROOSEN geht sogar so weit, den irreversibel gesteigerten Quellungsdruck der Krebszelle als ihre charakteristische Eigenschaft hinzustellen. An anorganischen Substanzen ist namentlich in rasch wachsenden Geschwülsten das Kalium vermehrt gefunden worden; Calcium hingegen war vermindert. Untersuchungen von HAENDEL und TADENUMA ergaben, daß Ratten mit rasch wachsenden Carcinomen eine Herabsetzung des Gasstoffwechsels zeigten. Auch NEUSCHLOSS konnte feststellen, daß Organe eines Tumortieres herabgesetzte Oxydationsfähigkeiten aufweisen. TRAUBE und BLUMENTHAL fanden eine Verminderung der Oberflächenspannung bei Krebsgeweben; nach E. BAUER wird hierdurch die Zellteilung erleichtert.

Der Eisengehalt der Tumoren unterscheidet sich nur etwas, nicht erheblich von dem der anderen epithelialen Geweben. Nach YABUSOE fanden sich:

mg Fe pro Trockensubstanz abzüglich des Blutfarbstoffes

Tumor	0,32	Niere	0,40
Hoden	0,53	Muskel	0,16
Leber	0,46		

Nach Untersuchungen von STRONG tritt bei erblich belasteten Mäusestämmen ein vorzeitiges Absinken des Hämoglobinwertes auf. Er vermutet deshalb einen Zusammenhang zwischen der Verminderung des sauerstoffübertragenden Hämoglobins und dem häufigen Auftreten von Spontantumoren.

Gegenüber dem embryonalen Gewebe scheint die Tumorzelle also besonders durch eine starke aerobe Gärung und Spaltung von Nucleinsäuren ausgezeichnet zu sein. Diese aerobe Gärung und vielleicht auch die Nucleinsäurespaltung sind möglicherweise eine Folge der gestörten Atmung.

VI. Kommt den Stoffwechselstörungen, besonders den Oxydationsstörungen, eine primäre Bedeutung für die Geschwulstentstehung zu?

Betrachten wir nun noch einmal überschauend die gesamten Stoffwechselstörungen, die am tumorkranken Menschen oder Tier beobachtet wurden, sowie die in den Tumorzellen selbst auftretenden Stoffwechselabweichungen gegenüber den Zellen des normalen Organismus, so beobachten wir Abweichungen sowohl im Kohlehydratstoffwechsel als auch im Eiweißstoffwechsel und im Fettstoffwechsel. Es ist also keine Frage mehr, daß der Tumor den Organismus wie kaum eine andere Krankheit in allen seinen Stoffwechselfunktionen aufs schwerste beeinflußt, denn auch die in der Tumorzelle selbst beobachteten Stoffwechselstörungen beschränken sich ja nicht auf diese selbst, sondern ziehen den Organismus als Ganzheit in Mitleidenschaft. Ein besonderes Interesse verdienen die erheblichen, im gesamten Fermentstoffwechsel beobachteten Abweichungen von der Norm, und es ist durchaus vorstellbar, daß das weitere Studium derselben auch zu praktischen Folgerungen führen kann. Hat doch

WALDSCHMIDT-LEITZ bereits darauf hingewiesen, daß es auf dieser Grundlage möglich scheint, eventuell zu einer brauchbaren Tumordiagnose zu kommen. Im Blute und Serum Krebskranker konnte im Vergleich zum Blute Gesunder eine deutlich herabgesetzt aktivierende Wirkung gegenüber Papainase festgestellt werden. Als enzymatische Testsubstanz wurde unvollständig aktivierte Methylglyoxalase, z. B. aus Leber oder durch Oxydationsmittel inaktiviertes Papain, verwendet. Im Serum von Kranken mit bösartigen Geschwülsten fanden sich deutlich niedrigere Werte der Aktivierung, z. B. bis zur Hälfte der normalen; hingegen war bei Vorliegen einer Schwangerschaft die Aktivität in der Regel erhöht. Nach wiederholter Röntgenbestrahlung des geschwulstkranken Organismus oder des Serums in vitro zeigte sich im Carcinomserum ein Ansteigen der Aktivität. Es hat den Anschein, als ob durch die Bestrahlung ein die Aktivierung hemmender Körper ausgeschaltet würde. Ferner ging aus Versuchen über den Einfluß von Cystein auf die Blutgerinnung beim Krebskranken und Normalen hervor, daß im Blute Krebskranker die Sulfhydrilwirkung hemmende Substanzen vorhanden sind.

Eine ganz besondere Bedeutung unter allen bisher beobachteten Stoffwechselstörungen scheint jedoch den Oxydationsstörungen zuzukommen. Wie wir sahen, sind diese vielleicht als die primären Störungen der Gesamtheit aller Stoffwechselabweichungen aufzufassen. Von manchen Seiten ist als letzte Ursache das Fehlen bestimmter Oxydationskatalysatoren angesehen worden. Sollte diese Annahme Wahrscheinlichkeit erlangen, müßte es gelingen, dies nachzuweisen. Vor allem müßte es möglich sein, den Nachweis zu erbringen, daß die von uns als besonders stark wirksam beschriebenen, krebserzeugenden Substanzen in diesem Sinne wirksam sind.

Von BÜNGELER ist festgestellt worden, daß der Stoffwechsel mit Teer und Arsen behandelter Tiere eine Änderung erfährt in dem Sinne, daß die Sauerstoffaufnahme in vielen Körpergeweben verringert ist, also eine verringerte Atmung nicht nur im Tumor selbst besteht, sondern auch im Gesamtkörper des tumorkranken Tieres. Von OELKERS und VINCKE konnte gezeigt werden, daß in Leberschnitten von Meerschweinchen bereits bei Arsenikkonzentration von 0,4 mg-% eine merkliche Hemmung des Sauerstoffverbrauchs eintrat. Von BÜNGELER ist weiterhin darauf hingewiesen worden, daß bei Tieren, die mit Indol und Skatol behandelt wurden und bei denen Leukämien und vereinzelt auch Tumoren auftraten, Abweichungen des oxydativen und Gärungsstoffwechsels in den verschiedensten Organen nachweisbar waren. Eine erhöhte Glykolyse der roten Blutkörperchen nach Teerbehandlung hat ALESSANDRO beobachtet. POURBAIX beschrieb 1934 den Einfluß des Benzpyrens auf die Atmung explantierter Gewebe, BOYLAND den Einfluß von Dibenzanthracen auf Explantate. Nach Untersuchungen von HAYASHI und KAWASE-OSOMA übt auch das o-Amidoazotoluol in vivo einen atmungshemmenden Einfluß auf Leber und Milz aus. Aber nicht nur für experimentell erzeugte Tumoren sind analoge Stoffwechselstörungen nachgewiesen, sondern auch bei Tieren mit Spontantumoren. BÜNGELER konnte zeigen, daß auch die Organe von Tieren mit Spontantumoren gegenüber normalen Tieren eine geringe Atmung und einen erhöhten Gärungsstoffwechsel besitzen. Damit schließt sich ein Ring in unseren Betrachtungen. In Tumoren wurden einerseits nach dem Dargelegten typische Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, des Eiweißstoffwechsels

und des Nucleinsäurestoffwechsels beobachtet, die möglicherweise alle auf eine primäre Störung der Oxydationen bezogen werden können; ferner gelang andererseits der Nachweis, daß bekannte krebserzeugende Substanzen, wie sie im Teer, Indol, Dibenzanthracen und Benzpyren usw. vorliegen, tatsächlich entsprechende Veränderungen des oxydativen und Gärungsstoffwechsels hervorrufen. Damit erscheint wahrscheinlich, daß die durch die genannten Substanzen erzeugten Stoffwechselstörungen tatsächlich auch die Ursache der Entwicklung der Tumoren sind.

Nach Untersuchungen von NONNENBRUCH, STARY, BAREUTHER und THELEN führt Arsenvergiftung im Muskel zu einer Herabsetzung der Konzentration der Phosphorsäureester, insbesondere zu einer Herabsetzung der Hexosemonophosphorsäure und der Adenylphosphorsäure. Die Autoren nehmen an, daß die bei Arsenvergiftungen beobachtete Hemmung der Oxydation im Organismus mit der von ihnen gefundenen verminderten Bildung der phosphorylierten Vorstufen des oxydativen Kohlehydratabbaus in Zusammenhang steht.

FISCHER-WASELS und BÜNGELER konnten nachweisen, daß eine Maus mit einem Spontantumor 10—25% Sauerstoff weniger verbraucht als eine gleichschwere normale Maus, weshalb FISCHER-WASELS zu therapeutischen Zwecken die Einatmung eines Kohlensäure-Sauerstoffgemisches empfahl, um die Sauerstoffzehrung zu steigern.

Ist es durch die bisherigen Ausführungen wahrscheinlich gemacht worden, daß die aufgezeigten Stoffwechselstörungen die Ursache der verschiedensten experimentell erzeugten Tumoren sind, so werden wir nicht fehlgehen in der Annahme, daß auch alle anderen Tumoren, insonderheit die des Menschen, durch analoge Stoffwechselstörungen hervorgerufen werden. Es drängt sich ferner von selbst die Frage auf, ob es Möglichkeiten gibt, diese Stoffwechselstörungen zu verhindern oder sie gar rückgängig zu machen und eventuell die Krebszelle in eine normale Zelle zurückzuverwandeln. Sprechen Beobachtungen am Tier und am Menschen dafür, daß solche Möglichkeiten gegeben sind? Auf Grund unserer eigenen Beobachtungen an Teertumoren sowie besonders an Tumoren, die durch Benzpyren erzeugt wurden, sind wir zu der Ansicht gekommen, daß durch die schädigende Einwirkung der genannten Substanzen einzelne Zellen zu bösartigen Tumorzellen werden und daß diese die nunmehr erworbenen Eigenschaften vererben. Die Tumorzellen stellen also eine vollkommen neue Zellrasse dar. Ob es zur Entwicklung von Carcinomen oder Sarkomen kommt, hängt im wesentlichen nur von dem Ort der Einwirkung der Schädigung ab. Man könnte einwenden, welche Rolle denn dann die Vererbung spielt, deren Bedeutung für das spontane Auftreten von Tumoren doch gar nicht abzuleugnen ist. Meines Erachtens beruht die Bedeutung der erblichen Belastung darauf, daß in einem erblich belasteten Organismus infolge einer gewissen Stoffwechsellage bestimmte exogene Störungen früher zur Auswirkung kommen als in einem normalen Organismus. Die Disposition zu diesen Stoffwechselstörungen kann also erworben oder auch vererbt sein. Bei den hochcarcinogenen Substanzen kann eventuell die Bedeutung einer natürlichen Disposition vollkommen in den Hintergrund treten, weil diese Substanzen so stark wirken, daß kleinere individuelle Unterschiede zum Verschwinden kommen, sie sind aber noch deutlich nachweisbar, namentlich wenn die Konzentrationen

nicht zu hoch gewählt werden. Selbst beim Benzpyren sind diese individuellen Unterschiede, wie aus beifolgender Übersicht hervorgeht, nachweisbar:

Von 180 Tieren, die im ganzen 50mal, und zwar 3mal wöchentlich mit Benzpyren, das 0,3% in Benzol gelöst war, behandelt waren, zeigten nach eigenen Untersuchungen von 113 überlebenden Tieren 14 Tage nach Aussetzen der Pinselung:

Haarlose Pinselungsstelle	25
Krustige Haut	9
Multiple kleine Warzen	36
Reiskorngroße Warzen	9
Beginnende Ulcerationen neben kleinen Warzen	16
Größere Tumoren ohne Ulceration zum Teil mit starker Verhornung	9
Etwa pfennigstückgroße, flache, ulcerierte Tumoren	9
	113

Bei den weniger stark wirksamen carcinogenen Substanzen, z. B. beim Gasteer usw., tritt die verschieden hochgradige natürliche Disposition noch deutlicher in Erscheinung, ebenso naturgemäß beim Menschen, der nur ganz ausnahmsweise so hochgradigen carcinogenen Schädigungen ausgesetzt sein dürfte wie das Tier im Experiment. Hatten wir bei unseren früheren Betrachtungen erkannt, daß zur Entwicklung eines Tumors

1. ein embryonaler Keim oder

2. ein dem embryonalen Keim gleichwertiges, regenerierendes Gewebe mit pluripotenten Entwicklungsmöglichkeiten vorhanden sein muß, so wissen wir nunmehr weiterhin, daß für die Möglichkeit der Entwicklung eines spontanen Tumors die Disposition hinzutreten muß. Diese Disposition kann erworben oder vererbt sein und beruht auf dem Vorhandensein bestimmter Stoffwechselanomalien. Zur Entstehung eines Tumors müssen also von den unter A und B in folgender Tabelle aufgeführten Bedingungen mindestens je eine zusammentreffen.

Bedingungen zur Entwicklung von Tumoren:

A 1. Vorhandensein eines embryonalen Keimes oder

2. regenerierenden Gewebes und

B 1. einer erworbenen Disposition, z. B. durch berufliche und sonstige Schädigungen (durch Teer, Arsen, Anilin, β-Naphthylamin, Radium-, Röntgen- und Ultraviolettstrahlen, Benzpyren, Methylcholanthren usw. oder

2. einer ererbten Disposition.

Die Dispositionen, sowohl die ererbte als die erworbene, beruhen nach unseren Betrachtungen mit größter Wahrscheinlichkeit auf bestimmten Störungen des oxydativen und Gärungsstoffwechsels, die Störungen führen bei embryonalen oder regenerierenden Zellen scheinbar wesentlich leichter zur Entstehung der malignen Tumorzellen als bei der normalen ruhenden Körperzelle. Auch STEIN hält es bei ihren durch Radiumbestrahlung erzeugten erblichen Pflanzentumoren für möglich, daß ähnlich wie bei anderen Krebszellen die Auswirkung der veränderten Erbanlage auf Störungen der Zellatmung beruhen kann.

Aber allem Anschein nach können nicht nur durch exogen zugeführte Reize Tumoren erzeugt werden, sondern auch intramediär entstehende Stoffwechselprodukte wie Indol und Skatol können bei zu reichlicher Entstehung zur Carcinomentwicklung führen. Es ist, wie dargelegt, vorstellbar, daß Abkömmlinge von Sexualhormonen, Gallensäuren und Sterinen infolge pathologischer

Stoffwechselvorgänge zu krebserzeugenden Substanzen im Organismus umgebildet werden könnten. Eine ererbte Disposition könnte bisweilen erst im Alter in Erscheinung treten, indem Änderungen des Stoffwechsels im Alter zur Entstehung carcinogener Substanzen aus an sich physiologischen Substanzen wie Sexualhormonen, Gallensäuren usw. führen.

VII. Was spricht dafür, daß auch beim Menschen durch falsche Ernährung und Stoffwechselstörungen Carcinome entstehen?

Eine ganze Reihe von Beobachtungen sprechen dafür, daß auch beim Menschen ähnliche Vorstellungen geltend sein dürften, wie wir sie für die Entstehung der Tumoren an Tieren darlegten. Das Carcinom des Menschen ist bis auf relativ seltene Ausnahmen eine ausgesprochene Alterskrankheit, ferner ist eine sehr bemerkenswerte Tatsache, daß bei Frauen die weitaus überwiegende Zahl aller bösartigen Tumoren den Genitaltractus betrifft, beim Manne hingegen den Magen-Darmtractus. Daß der Genitaltractus der Frau infolge seiner häufigen regeneratorischen Funktionen besonders häufig zur Geschwulstentstehung neigt, dürfte nach dem Dargelegten über die Bedeutung regeneratorischer Prozesse und der Sexualhormone für die Krebsentstehung nicht besonders verwunderlich erscheinen. Merkwürdiger erscheint zunächst das gehäufte Auftreten der Magen-, Darmtumoren beim männlichen Geschlecht. Jedoch weist nach Untersuchungen BIZOZZEROS auch schon unter physiologischen Bedingungen die Schleimhaut des Magens und Darms gegenüber den meisten anderen Organen eine besonders starke Regenerationsfähigkeit auf. Daß bei starker und abnormer Belastung diese Regenerationsvorgänge noch stärker werden und so schon dadurch ein besonders günstiger Boden für die Geschwulstentwicklung entsteht, ist also gar nicht so verwunderlich. Wie selten sind demgegenüber Tumoren von Geweben mit geringer Regeneration, besonders des Gehirns. Fraglos trägt einen Teil der Schuld an dem gehäuften Auftreten von Magen- und Darmkrebsen bei Männern der Mißbrauch von Alkohol, Tabak usw., ferner die Tatsache, daß der Mann infolge beruflicher Pflichten viel häufiger gezwungen ist, die Speisen heiß und hastig zu verzehren und in der Regel infolge starker körperlicher Beanspruchung auch mehr ißt als die Frau und somit eine größere Leistung von dem Magen- und Darmtraktus verlangt. Es ist sicherlich ohne Zweifel, daß bestimmte Berufe wie Gastwirte, Schlächter, Kellner usw. ganz besonders häufig zu Magen- und Darmcarcinomen neigen.

Es dürfte kaum ein Zufall sein, daß nach neueren statistischen Erhebungen von HECHT u. a. die höchste Krebssterblichkeit in Europa

Österreich	17 auf 10000 Lebende
Schweiz, Deutschland, England	13—15 auf 10000 Lebende

aufweisen und Litauen, Griechenland und Rumänien nur etwa 4 Todesfälle an Krebs auf 10000 Lebende haben. Sollte hierbei nicht doch die Ernährung und sonstige Lebensweise eine größere Bedeutung haben als etwa Rassenunterschiede.

FREDERICK HOFFMANN betont, daß nach neueren Erhebungen die Krebsmortalität in Indien im Verhältnis zu den europäischen und nordamerikanischen Zahlen außerordentlich niedrig ist. So betrug in Kalkutta die Krebs-

sterblichkeit 1928—1933 2,3 auf 10000 Einwohner, der Anteil der Krebssterblichkeit an sämtlichen Todesfällen betrug noch nicht 1%. Alle Einschränkungen, die bei diesen Erhebungen infolge der ganz anderen Altersverteilung, Unvollkommenheit der Statistik usw. gemacht werden müssen, können nach Ansicht von F. HOFFMANN den auffallend niedrigen Stand der Krebsmortalität nicht erklären. Da die Ernährung der großen Massen in Indien sehr bescheiden und hauptsächlich vegetarisch ist, ergeben sich voraussichtlich gerade hier noch besondere Möglichkeiten für die Aufklärung der Bedeutung des Einflusses der Ernährung für die Krebsentstehung. Jedenfalls wird uns eine weiter ausgebaute geographische Pathologie auf diesem Gebiet noch wichtige Aufschlüsse bringen können. Eine vom Reichsausschuß für Krebsbekämpfung und Erforschung der Krebskrankheit veranstaltete Sammelstatistik aller Carcinomfälle des männlichen Geschlechtes, die 1925—1933 in deutschen pathologischen Instituten seziert wurden, ergab, wie DORMANNS mitteilte, bereits interessante Hinweise auf die Verhältnisse im Deutschen Reich. Unter 22139 Carcinomfällen war das häufigste Organcarcinom bei Männern das Magencarcinom (7310), dann folgt das Lungencarcinom (2882), dann das Mastdarmcarcinom (2060) und das Oesophaguscarcinom (1679). Obwohl auch hier noch größere Zahlen gesammelt werden müssen, ergeben sich doch bereits einige bemerkenswerte Besonderheiten, z. B. zeigen die norddeutschen Küstenstädte eine zum Teil weit unter dem Durchschnitt liegende Zahl von Lungencarcinomen, Zahlen über dem Durchschnitt finden sich in Sachsen und Berlin. Beim Oesophaguscarcinom liegen die großen Hafenstädte Hamburg und Königsberg sowie auch alle Städte des Rhein- und Ruhrgebietes über dem Durchschnitt. Interessant ist auch, daß nach anderen Statistiken einzelne Ortschaften eine sehr verschiedene Sterberate an Krebs aufweisen, z. B. *Freising* bei München und Darmstadt eine abnorm hohe mit 22,9 bzw. 21,1, hingegen Bottrop und Speyer eine niedrige mit 6,4 bzw. 5,0. Es ist unverkennbar, daß heute auf 1000 Einwohner berechnet mehr Leute an Krebs sterben als in früheren Jahrzehnten. 1906 waren von insgesamt 1000 Todesfällen 36,3 auf Krebs zu beziehen, 1930 hingegen 107,7. Diese Erhöhung ist unmöglich allein auf eine bessere Diagnosestellung zurückzuführen; ob sie allein auf die Überalterung eines Volkes zu beziehen ist, dürfte mehr als fraglich erscheinen. STEVENSON wies in einer englischen Statistik für die Jahre 1897—1917 nach, daß Hautkrebse um 236%, Kieferkrebse um 179%, Zungenkrebse um 234%, Lippenkrebse um 170% zugenommen haben. Daß diese äußerlich gut sichtbaren Krebse früher übersehen worden seien, erscheint ganz ausgeschlossen; also kann die Zunahme dieser Krebsarten nicht allein durch eine bessere Diagnosenstellung vorgetäuscht sein, sondern sie existiert in Wirklichkeit.

Wenn wir uns nur an die fundamentale Tatsache halten, daß der Krebs eine Alterskrankheit ist, so wird unser Augenmerk zwangsläufig auf den veränderten Stoffwechsel gelenkt. Im jugendlichen Organismus herrscht ein anderer und lebhafterer Stoffwechsel als im alten.

Ich zweifle nicht daran, daß außer Schädigungen durch den Beruf auch eine falsche Ernährung und ungesunde Lebensweise wie Mangel an körperlicher Tätigkeit in frischer Luft und auch psychische Insulte bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen können. So unwahrscheinlich diese letztere Annahme zunächst erscheinen mag, ist doch unzweifelhaft, daß nervöse Erregungen und

Erschütterungen den Stoffwechsel ungünstig beeinflussen können. Nach Untersuchungen von SEREJSKI soll das Redoxpotential bei Kranken mit depressiven Zuständen von 170—190 Millivolt auf 130—150 Millivolt absinken. Es wird angenommen, daß diese Veränderung wahrscheinlich dadurch zustande kommt, daß im Blut die Menge der reduzierten Substanzen im Verhältnis zu den oxydierten zunimmt, denn das Redoxpotential gibt das Verhältnis der oxydierten Substanzen zur Menge der reduzierten an.

VIII. Welche Folgerungen ergeben sich aus den bisherigen Betrachtungen für Prophylaxe und Therapie?

Hält man die Carcinomzelle für eine vollkommen neue Zellrasse, sollte es vermutlich überhaupt nur eine Möglichkeit geben, den bösartigen Tumorzellen beizukommen, nämlich durch Vernichtung, d. h.

1. durch operative Entfernung,

2. durch Zerstörung dieser Zellen durch Röntgen- oder Radiumstrahlen oder

3. durch Zerstörung der Zellen durch Ätzung usw.

Diese Verfahren, insbesondere die beiden zuerst genannten, sind deshalb nicht ohne Berechtigung unsere Methoden der Wahl bei jeder Therapie bösartiger Tumoren. Wir wissen jedoch nur allzu gut, daß die Ergebnisse unserer Krebstherapie mit allen diesen Methoden heute noch keineswegs die sind, die wir uns wünschen möchten. Diese Tatsache wird kein erfahrener Chirurg oder Strahlentherapeut leugnen. Wenn wir also in der Carcinomtherapie nicht auf dem Standpunkt stehen bleiben wollen, auf dem wir uns im wesentlichen schon vor 20 oder 30 Jahren befanden, gibt es nur einen Weg, nämlich den der exakten experimentellen Forschung und der intensiven Beschäftigung jeden Arztes, der Carcinom behandeln will, mit den Fragen und Beobachtungen, die uns die Forschung als gelöst und gesichert vorlegt. Halten wir uns stets vor Augen, daß trotz aller technischen Fortschritte der Chirurgie und Strahlentherapie noch immer jährlich 70000—90000 Menschen allein in Deutschland eines qualvollen Todes an Krebs sterben. Trotz der verbesserten therapeutischen Maßnahmen starben nach einer neuen Statistik von HECHT in Deutschland an Krebs und anderen bösartigen Geschwülsten auf 10000 Lebende berechnet

gegenüber 2,5 im Jahre 1892,
13,8 im Jahre 1933!

Wie müßten die Statistiken aber erst ohne die inzwischen verbesserten therapeutischen Maßnahmen aussehen! Vielleicht ließe sich der Wert der heutigen therapeutischen Erfolge etwas besser veranschaulichen, wenn es gelänge, die Krebskranken früher dem Arzt und der richtigen Behandlung zuzuführen. Alle Bestrebungen zur Früherkennung des Krebses, wie sie von ESCH u. a. ausgehen, sind daher zu begrüßen. Leider treten aber bei einem großen Teil aller Tumoren, die selbst im Frühstadium operiert oder bestrahlt werden können, Rezidive und Metastasen in einem immerhin erheblichen Prozentsatz auf. Zwar könnten die Bestrebungen der Strahlentherapie vielleicht noch zu weiteren Verbesserungen und Erfolgen führen, aber große Gebiete sind dieser Therapie so gut wie überhaupt nicht zugänglich, so die besonders häufigen Magen- und Darmkrebse, die Lungentumoren und viele andere mehr. Die Chirurgie dürfte

bei Vollendung der heutigen Technik kaum noch mit wesentlichen zusätzlichen Erfolgen rechnen können, wenn ihr nicht eine Frühdiagnose die Möglichkeit verschaffen würde, wesentlich früher als bisher einzugreifen. Alle Hoffnungen in dieser Richtung sind aber bisher restlos enttäuscht worden. So bleibt uns meines Erachtens kein anderer Weg, aus dieser für jeden mitfühlenden Arzt bedrückenden Situation herauszukommen, als die Berücksichtigung aller sonstigen Möglichkeiten einer Prophylaxe und Therapie der bösartigen Geschwülste.

Allgemein wird die gewiß berechtigte Vorstellung vertreten, daß bei vielen Arten der bösartigen Geschwülste die Behandlungsergebnisse so schlecht sind, weil der größte Teil der Patienten zu spät zum Arzt kommt oder die richtige Diagnose zu spät gestellt wird. Von LIEK wird darauf hingewiesen, daß in einer Univ.-Frauenklinik in den Jahren 1924—1933 88,5% der Frauen mit Gebärmutterkrebs inoperabel waren, in Westfalen, darunter auch die Universitätsklinik Münster, 81,4%. Doch ist man deshalb noch nicht berechtigt, anzunehmen, daß bei rechtzeitiger Überweisung in die Klinik etwa der größte Teil dieser Kranken gerettet werden könnte. Nach LIEK sind heute aus der Masse der Krebskranken auch durch Operation und Bestrahlung immer noch nicht wesentlich mehr als 5% zu heilen oder richtiger gesagt, nur über das 5. Jahr hinaus lebend und rückfallfrei zu erhalten; oft genug kann weder die früheste Operation noch die früheste Bestrahlung den Kranken retten. Deshalb setzt sich LIEK sehr für die Forderung ein, daß jedes Mittel, daß nur die geringste Aussicht für einen Heilerfolg bietet, zu versuchen ist. Er denkt dabei an die Verhinderung des Mißbrauchs von Alkohol und Tabak und an Fehler unserer Ernährung sowie an die Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten. Besitzen wir solche Mittel oder ist es möglich, durch eine vernunftgemäße Lebensweise die Krebsentstehung einzuschränken? Dürfen wir den Krebs noch als ein rein örtliches Leiden auffassen, dem erst nach der Entstehung und allein durch die lokale Behandlung mit Messer und Strahlen zu begegnen ist? Wenn letzteres der Fall wäre, dürfte das Krebsproblem für die Hygiene kein allzu großes Interesse haben. Und doch liegen die Verhältnisse in der Tat anders, nicht allein dadurch, daß es uns möglich ist, durch bessere hygienische Maßnahmen in den Betrieben die Entstehung der sog. Berufskrebse einzuschränken.

Daß die prophylaktischen und hygienischen Maßnahmen zur Verhinderung und Einschränkung der Berufskrebse großen Segen stiften, dürfte allgemein anerkannt werden.

Es ist nachgewiesen, daß die sog. Anilinkrebse, Blasenkrebse, die bei Arbeitern in Anilin- und verwandten Betrieben gehäuft auftreten, wesentlich durch die Sanierung der Betriebe eingeschränkt werden konnten (REHN, SIMON, GROSS, LEUENBURGER). Weiterhin ist in diesem Zusammenhang auf die durch Strahlen verursachten Krebse hinzuweisen, und zwar nicht nur auf diejenigen, die bei Ärzten, ärztlichem Hilfspersonal und Ingenieuren auftreten, die mit den Therapieapparaten ausgiebig in Berührung kommen, sondern z. B. auch auf die Krebse der Leuchtzifferblattmaler. Die Intoxikation bei den Leuchtzifferblattmalern kommt nach MARTLAND gewöhnlich dadurch zustande, daß die Arbeiter die Pinsel für die aufzutragende leuchtende Substanz in den Mund nehmen, um die Pinsel zuzuspitzen; in der Regel entwickeln sich Knochensarkome bei den durch die Intoxikation Geschädigten, in anderen Fällen beobachtete man auch Kiefernekrosen, Stomatitis und Anämien. Auch hier hat

sich durch prophylaktische Schutzmaßnahmen Segensreiches erzielen lassen. Auch die bei den Bergarbeitern in Schneeberg und Joachimsthal beobachteten Lungentumoren werden heute als Strahlenkrebse angesehen. In diesen Fällen soll die Einatmung von Radiumemation bzw. von Radium- oder auch Arsenerzen in Form von feinem Staub eventuell die Ursache der Geschwulstentstehung sein. Nach den Feststellungen von HESSE erkrankten 75% der Schneeberger Bergleute nach 10—20 Jahren Tätigkeit im Bergwerk an malignen Lungengeschwülsten. Auch bei den durch Radium- und Röntgenstrahlen bedingten Carcinomen ist oft die außerordentlich lange Latenzzeit bis zum Auftreten der Geschwülste bemerkenswert. Fast stets geht dem Röntgencarcinom der Haut ein langdauerndes Ekzem und eine Röntgendermatitis mit hypertrophischen Hautpartien und Parakeratose voraus. Nach HOLTHUSEN und ENGLMANN scheinen als Ursache der Strahlentumoren, die infolge therapeutischer Bestrahlungen auftraten, hauptsächlich häufige kleine Strahlendosen in Frage zu kommen; in 13 Fällen konnten als Ursache des Röntgenkrebses sehr häufige Bestrahlungen, zum Teil über 70mal, festgestellt werden, die Latenzzeit lag zwischen 4 und 28 Jahren. Besonders beachtenswert scheint auch die Entwicklung von Knochensarkomen nach Röntgenbestrahlung tuberkulöser Gelenke (KONJETZNY, BECK, BAUMANN, KÜTTNER, NEUHAUS u. a.). Die Entwicklung von Sarkomen nach Bestrahlung tuberkulöser Gewebe erinnert an die experimentelle Erzeugung von Sarkomen durch Röntgenbestrahlung, wie sie LACASSAGNE selbst mit kleinen Dosen bei Kaninchen mit Abscessen erzielte. Die letzteren Beobachtungen sprechen dafür, daß auch Strahlentumoren besonders leicht auf dem Boden bereits vorhandener Entzündungen und Gewebsregenerationen zustande kommen.

Daß scheinbar gelegentlich auch harmlosere Substanzen als die ausgesprochen als krebserzeugend bekannten Ursachen der Entstehung bösartiger Lungengeschwülste sein können, geht aus einer Mitteilung von DREYFUS hervor. Danach erkrankten 2 Geschwister nach einer Latenzzeit von 24 Jahren an Lungenkrebsen durch Einatmung von Eisenoxydstaub in ihrer Jugend, in der sie 12 Jahre in einem Raum zugebracht hatten, in dem die Mutter als Heimarbeiterin auf einer rotierenden Scheibe, auf die Eisenoxyd aufgestreut wurde, Schrauben poliert hatte. Bemerkenswert ist hierbei besonders noch, daß eine Schwester, die 8 Jahre außerhalb des Hauses zugebracht hatte, nicht erkrankte. Möglicherweise waren in diesem Falle dem Eisenoxydstaub auch noch andere Substanzen beigemischt; man könnte an Arsenbeimischungen denken. Daß Arsen bei der Entstehung von Krebsen auch beim Menschen Bedeutung besitzt, geht aus zahlreichen Feststellungen hervor. Der durch Arsen verursachte Krebs wurde zuerst in England beobachtet und ist schon 1820 von VON AYRTON bei Zinnschmelzern beschrieben worden. Ferner sah man auch nach langer innerlicher Arsendarreichung aus therapeutischen Gründen sowie bei gewohnheitsmäßigen Arsenessern vermehrt Hautkrebse entstehen. Zu den Arsenkrebsen gehören auch die sog. Psoriasiskrebse, die oft über die Entstehung typischer Arsenwarzen nach längerer Darreichung von Solutio Fowleri oder anderer Arsenpräparate zur Entwicklung kommen.

Weiterhin wissen wir heute, daß nicht nur Radium- und Röntgenstrahlen, sondern sogar Ultraviolettstrahlen Carcinome in hohen Ausbeuten mit Sicherheit im Experiment erzeugen können. Es ist kein Zweifel, daß eine Anzahl von

Hautkrebsen des Menschen, z. B. diejenigen, die sich auf der Basis einer sog. Landmanns- oder Seemannshaut entwickeln, mit zu intensiver Sonnenbestrahlung der Haut in Zusammenhang zu bringen sind. Denn ROFFO gelang es einwandfrei, in den letzten Jahren auch bei Tieren allein durch intensive Sonnenbestrahlung bösartige Geschwülste zu erzeugen, nachdem durch PUTSCHAR und HOLTZ sowie WAHLGREEN und HEBSCHINSKY die experimentelle Erzeugung durch intensive künstliche Ultraviolettbestrahlung sichergestellt worden war. Es ist ohne Zweifel, daß diese bei Tieren durch künstliche Bestrahlungen mit Ultraviolettstrahlen oder Sonne zu erzeugenden Carcinome weitgehend zu den beim Menschen beobachteten Tumoren in Parallele gesetzt werden können. ROFFO warnt deshalb berechtigt vor Übertreibung der Sonnenbestrahlung.

Es dürfte auch keinem Zweifel unterliegen, daß die bei Schornsteinfegern, Teer-, Asphalt- und Brikettarbeitern beobachteten Hautkrebse den Tumoren entsprechen, die sich bei Tieren durch Aufpinseln von Teer erzeugen lassen (GRÜTZ). Das stark vermehrte Auftreten von Lungencarcinomen namentlich in einigen Großstädten dürfte kein Zufall sein. BERBLINGER gibt seit 1920 eine Steigerung um das Dreifache an. Nach FISCHER-WASELS kam in Frankfurt die 10—12fache Zahl von primären Lungencarcinomen zur Sektion gegenüber den Vorkriegsjahren. Steht das vermehrte Auftreten dieser Geschwülste in Beziehung zur vermehrten Benutzung von Teerstraßen, Kraftfahrzeugen, Autoabgasen oder Industrieabgasen? Für die Bedeutung des Teerstaubes als Ursache der Lungentumoren scheinen experimentelle Untersuchungen von CAMPBELL zu sprechen. GROSS, PFEIL, ALWENS, BAUKE, JONAS u. a. vermuten, daß zwischen dem vermehrten Auftreten von Lungenkrebsen in einigen Chromatbetrieben ein Zusammenhang bestehen dürfte. PRELL hat das Auftreten von zumindest präcancerösen Hautveränderungen bei Rotwild in sächsischen Industriebezirken beobachtet und führt diese und andere Schädigungen der Tierwelt auf arsenhaltige Industrieabgase zurück. Es ist nicht anzunehmen, daß der in diesen Gefahrenzonen lebende Mensch dadurch unberührt bleibt.

An sicher nachgewiesenen Berufskrebsen, die sich durch entsprechende hygienische Maßnahmen verhindern ließen, seien noch erwähnt der Paraffinkrebs und der hauptsächlich in England zur Beobachtung gekommene Baumwollspinnerkrebs, der durch Mineralöle verursacht wird. Die angeführten Beispiele von Berufskrebsen ließen sich noch durch einige andere erweitern. Auch auf die Bedeutung hygienischer Maßnahmen für die durch Parasiten und Wurmeier bedingten Geschwülste sei noch in diesem Zusammenhang hingewiesen. Aber doch stellen alle die uns bisher bekannt gewordenen Krebse des Menschen mit bekannten Ursachen nur einen sehr kleinen Bruchteil der Gesamtheit der beim Menschen auftretenden bösartigen Geschwülste dar. Der in die Augen springende Unterschied, daß bei der Frau der weitaus größte Teil aller Krebse den Genitaltractus betrifft, beim Manne hingegen den Verdauungskanal, sollte uns mehr zu denken geben als bisher. Die Ursachen für die Genitalkrebse der Frau, einschließlich der Mammacarcinome, werden wir, wie RINDFLEISCH das schon vermutete, mehr und mehr in hormonalen Störungen zu sehen haben, zu denen sich naturgemäß andere begünstigende Faktoren hinzugesellen können. Die häufigsten Krebse des Mannes, die des Verdauungstractus, sind hingegen in der Hauptsache sicher nicht auf hormonale Einflüsse zurückzuführen. Vielleicht bekommt die Frau die Tumoren des Verdauungs-

tractus auch deshalb seltener, weil bei einer sich allgemein entwickelnden Disposition die stärker regenerierenden Organe des Genitaltractus in der Regel zunächst den günstigeren Boden für die Entwicklung einer Geschwulst darstellen. Beim Manne hingegen kommt fraglos den direkt auf den Magen-Darmkanal einwirkenden Schädigungen die größte ursächliche Bedeutung für die Tumorentwicklung zu. FISCHER hat darauf hingewiesen, daß in China das Auftreten des Speiseröhrenkrebses bei Männern besonders häufig ist. Man hat dies in diesem Fall wohl nicht ohne eine gewisse Berechtigung damit in Zusammenhang gebracht, daß die Männer in China vor der Frau essen, so die Speisen sehr heiß erhalten und außerdem erhebliche Mengen von Reisschnaps konsumieren. Auch SCHULTE ist der Überzeugung, daß das häufige Auftreten von Speiseröhrenkrebs in unserem rheinisch-westfälischen Industriebezirk bei Männern in erster Linie auf den Schnapsgenuß zurückzuführen ist. Auch die Bedeutung des Tabaks als krebsbegünstigende Ursache dürfte kaum zu leugnen sein. Lange bekannt ist der Lippenkrebs der Pfeifenraucher. Ferner soll bei Leuten, die Tabak kauen, sich recht häufig ein Krebs an der Stelle entwickeln, wo der Priem in der Backentasche zu liegen pflegt. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang, daß auch cariöse Zähne als krebsbegünstigende Ursache in Erscheinung treten können. In allerneuester Zeit hat nun ROFFO über Tumoren berichtet, die er experimentell bei Tieren durch einen aus Tabak hergestellten Teer erzeugen konnte. Nach Ansicht ROFFOs wirken nicht das Nikotin, sondern die teerartigen Verbrennungsprodukte des Tabaks krebserzeugend. Aus 1 kg Tabak konnte ROFFO 40 g wirksamen Teer herstellen, ROFFO rechnet aus, daß ein starker Zigarettenraucher 400 g dieses Teeres in 1 Jahre, also in 10 Jahren 4 kg aufnimmt. Es dürfte also kaum noch einem Zweifel unterliegen, daß zum mindesten Tabakmißbrauch, wie schon LIEK und andere vermuteten, die Krebsentstehung begünstigen kann. Auch in dieser Beziehung bieten sich der Hygiene, die die Aufgabe hat, die Grundlagen für ein gesundes Leben zu schaffen, noch weite Betätigungsmöglichkeiten zur weiteren Klärung dieser Fragen und zur Aufklärung der Bevölkerung. Für die Hygiene und Klinik erhebt sich aber meines Erachtens die noch viel wichtigere Forderung, unsere übliche Ernährung einer sehr kritischen Betrachtung zu unterziehen. Wie wenig wissen wir bisher darüber, ob unsere gewohnte Ernährung denn auch in jeder Beziehung zweckmäßig ist und einer wissenschaftlichen Kritik heute noch standhalten kann. Die Frau hat sich mit mehr oder weniger Erfolg bemüht, in die verschiedenen Arbeitsgebiete des Mannes einzudringen, sollte sich ihr hier nicht ein ganz großes und neues Betätigungsfeld eröffnen, dessen intensive Bearbeitung sich für die gesamte Bevölkerungsfrage zum größten Nutzen auswirken könnte? KENNAWAY ist es gelungen, aus Haut teerartige, krebserzeugende Substanzen zu gewinnen. Ist es ausgeschlossen, daß nicht ähnliche Substanzen auch bei manchen Zubereitungsformen unserer heutigen Nahrung entstehen können? Eine systematische Forschung über die gesündeste und zweckmäßigste Ernährung des Menschen fehlt auffallenderweise noch fast vollkommen, abgesehen von den Untersuchungen über den Calorienwert der verschiedenen Nahrungsmittel und von den neueren ergebnisreichen Forschungen auf dem Vitamingebiet. Ich bin der Überzeugung, daß auch bei der Entstehung der bösartigen Tumoren des Menschen nur relativ selten eine einmalige, starke Schädigung eine Rolle spielt, wie selten sehen wir im Anschluß an schwerste Verletzungen

Tumoren entstehen, viel häufiger nach kleinen, aber chronischen Schädigungen, z. B., wie gezeigt, den Strahlenschädigungen. Jeder experimentell Arbeitende weiß, daß der Krebs sich am weitaus häufigsten auf dem Boden sehr chronischer Reizzustände ausbildet, wenn wir von den neuerdings gefundenen, stark krebserzeugenden, synthetischen Substanzen absehen. Ich glaube, daß den kleinen chronischen Schädigungen des täglichen Lebens, namentlich einer unzweckmäßigen Ernährung, ferner dem Alkohol- und Tabakmißbrauch, der schlechten Großstadtluft und noch manchen anderen Faktoren eine viel größere Bedeutung zukommt, als wir heute zugeben möchten. Worauf so erfahrene, gut beobachtende und kritische Chirurgen wie KONJETZNY so oft hingewiesen haben, daß dem Magenkrebs fast stets eine Periode chronischer Magenstörungen vorausgeht, die ihren Ausdruck in chronisch entzündlichen Veränderungen finden, ist meines Erachtens noch viel zu wenig gewürdigt worden. Gesunde zweckmäßige Ernährung, Sport in guter Luft sollten nicht ein Vorrecht der Jugend sein, sondern in angepaßter Form auch ganz besonders der schaffenden, krebsgefährdeten Altersklassen. Wie viele von den modernen Menschen unserer jagenden Zeit haben noch die Zeit, ihre Mahlzeiten in Ruhe und behaglich einzunehmen, in wie vielen Fällen wird nicht das Essen zu heiß oder zu kalt hinuntergeschlungen, um dann wieder zur Bahn oder an die Arbeitsstelle zu hetzen. Wieviel der Zeit, die der Körper zum Ausruhen nötig hätte, um seine Funktionen normal ausüben zu können, werden ihm durch hetzende Vergnügungen oder Nachtarbeit entzogen. Wir alle treiben doch heute mehr oder weniger mit unserer Gesundheit Raubbau und wie oft gerade auch verantwortungsbewußte Menschen in geistigen Berufen wie Ärzte u. a., die ihr Schaffen und Wirken dem eigenen Wohlergehen voranstellen. Für viele waren die gesündesten Jahre des Lebens die Kriegsjahre an der Front trotz aller Gefahren. Kann das der Sinn der Kultur sein? Mit Erkenntnis und gutem Willen ließen sich auch heute in den besonders krebsgefährdeten Kultur- und Industriestaaten wesentliche Besserungen erreichen, und letzten Endes würde die bessere Gesundheit des einzelnen auch der Gesamtheit wieder zugute kommen.

Dürfen wir uns von den erwähnten und anzustrebenden prophylaktischen Maßnahmen zum Teil auch Auswirkungen für die Therapie der bösartigen Geschwülste versprechen? Es dürfte naturgemäß sein, daß die Maßnahmen, die zur Verhinderung der Entwicklung bösartiger Geschwülste zweckmäßig erscheinen, auch als zusätzliche in der Therapie neben Operation und Bestrahlung Raum finden sollten, also vor allem eine zweckmäßige Ernährung, d. h. eine bescheidene Kost, arm an Eiweiß, Fetten und Sterinen, da diese unter besonderen Bedingungen zu Ausgangsprodukten krebsfördernder Substanzen werden könnten. Nach Ansicht von FREUND sollen vor allem tierische Fette vermieden werden, aber auch Kohlehydrate im Übermaß. Welche Kostform die zweckmäßigste sein wird, wird noch entschieden werden müssen. Nur wird man sich einmal entschließen müssen, die verschiedenen Möglichkeiten der Ernährung der Krebskranken einer gründlichen kritischen, aber objektiven Vergleichsprüfung zu unterziehen. Ferner sollte soweit als möglich Sorge getragen werden für eine Steigerung der Oxydationsvorgänge durch körperliche Bewegung in guter Luft, Bäder usw., um im Körper die Anhäufung von Schlacken zu verhindern. Durch diese Maßnahmen könnte voraussichtlich erreicht werden, daß auch die gestörte Atmung der Krebszelle der Norm genähert wird. Es dürfte

auch zweckmäßig sein, dafür zu sorgen, daß der Hämoglobingehalt des Blutes nicht zu stark unter die Norm absinkt, vielleicht erweisen sich in dieser Richtung Injektionen von Leberextrakten, z. B. Campolon, angezeigt. Die genannten Maßnahmen könnten beim Krebskranken vielleicht noch durch Reizwirkungen auf den Oxydationsstoffwechsel Unterstützung finden, z. B. durch Zuführung bestimmter Organextrakte oder unspezifischer Reizmittel. Sehr viel würde hier allerdings auf eine richtige, nicht schematische Dosierung ankommen. Obwohl es eine wirksame Chemotherapie des Carcinoms bis heute nicht gibt, ist es nicht ausgeschlossen, daß eine solche auf experimentellen Wegen doch noch entdeckt werden könnte. Jedenfalls wird es sich in Zukunft lohnen, auf diesem Gebiet experimentell intensiv weiterzuforschen. Bis es jedoch gelungen ist, experimentell sicher wirksame Substanzen aufzufinden, sollten die erwähnten und für den Patienten sicher gefahrlosen Maßnahmen zur Unterstützung der bisher üblichen Therapie mit herangezogen werden; aber auch dann, wenn es es ein chemotherapeutisches Heilmittel geben sollte, wird man auf die bei jeder Krebstherapie zu erfüllenden Vorbedingungen nicht verzichten können. Die größere Bedeutung werden meines Erachtens jedoch in Zukunft prophylaktische Maßnahmen erlangen müssen, nämlich die Vermeidung von Berufsschäden und die Verhinderung der Entstehung krebserzeugender Substanzen durch Ernährungsschäden und ungesunde Lebensweise. Ob eine aktive Immunisierung vor Entwicklung der bösartigen Geschwülste ähnlich wie im Experiment im Bereich der Möglichkeit liegt, wäre ebenfalls noch zu entscheiden. Vor allem aber sollte man über den künstlichen Mitteln nicht die natürlichen vergessen, Licht, Luft, Wasser, Ernährung, denn beim Krebs gilt, wie schon mehrfach betont, wie bei kaum einer anderen Erkrankung, daß wir es nicht mit einem lokalen Leiden zu tun haben, sondern daß der ganze Organismus in Mitleidenschaft gezogen ist.

Ich bin mir bewußt, daß die Darlegungen noch in vieler Beziehung sehr unvollendet sind, sie sollen den Versuch darstellen, das durch experimentelle Arbeit Erreichte einmal zusammenfassend zu überschauen. Obwohl in den letzten Jahrzehnten von der experimentellen Krebsforschung eine ungeheure Arbeit geleistet worden ist, sehen wir bisher noch keinen neuen Weg einer rationellen Krebstherapie. Die von zahlreichen Forschern geleistete Einzelarbeit steht noch ohne Beziehungen zu der Klinik und zur Praxis, und doch könnte sie, wie ich es versucht habe aufzuzeigen, schon einen Weg andeuten, den zu beachten auch für den praktischen Arzt und Hygieniker nicht nutzlos sein dürfte. Auch die experimentelle Krebsforschung soll ja nicht Selbstzweck bleiben, sondern zur Praxis zurückführen, denn Heilen ist der Sinn aller ärztlichen Wissenschaft und allen ärztlichen Handelns. „Wo Leben mitspielt, gibt es — nach einem Ausspruch von HANS MUCH — nur begrenztes Wissen und Können, aber keine gesetzgebende Wissenschaft." Für das Krebsgebiet dürfte diese Auffassung heute noch ihre besondere Berechtigung haben; sie berechtigt uns aber nicht, tatenlos die weitere Entwicklung abzuwarten. Bestrebungen, wie sie LIEK und andere erfahrene Kliniker und Praktiker, wenn auch oft aus dem Unbewußten heraus, anstrebten, können meines Erachtens auch heute bereits eine wissenschaftliche Berechtigung beanspruchen und sollten von der Forschung und Praxis jede nur erdenkliche Unterstützung erfahren. Der Wunsch, vielleicht doch schon helfen zu können, ließ auch alle meine Bedenken zurück-

treten, und so folgte ich der Aufforderung von Herrn Professor WEICHARDT, eine Übersicht über „Die Bedeutung des Stoffwechsels für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie der bösartigen Geschwülste" zu geben, wie ich sie als Anregung zu neuen Gedanken in ähnlicher Weise schon mehrfach im Kolleg vorgetragen habe. Möchten diese Ausführungen dazu beitragen, zwischen Forschung und Praxis die Harmonie zu schaffen, die beiden zum Segen gereichen wird. Wahrscheinlich würde schon heute eine Propaganda und Aufklärung der Bevölkerung in dieser Hinsicht größere Erfolge zeitigen als die Aufklärung der letzten Jahre, die vielfach eine Krebsfurcht erzeugte, ohne zu erreichen, daß die Erfolge durch Operation und Bestrahlung noch bessere geworden wären.

Literatur.

ABDERHALDEN u. PINCUSSEN: Serologische Studien mit Hilfe der optischen Methoden. Hoppe-Seylers Z. **66**, 88 (1910).

D'ALESSANDRO: Erhöhung der Glykolyse von Rattenblutkörperchen nach Teerbehandlung. Z. Krebsforsch. **43**, 452 (1936).

ALWENS, BAUKE u. JONAS: Auffallende Häufung von Bronchialkrebs bei Arbeitern der chemischen Industrie. Münch. med. Wschr. **1936 I**, 485—487.

— u. JONAS: Lungencarcinome bei Chromarbeitern. Med. Welt **1936**, 63.

ASCHHEIM: Neue Untersuchungen über Vorkommen und Wirkungsweise weiblicher Sexualhormone. Angew. Chem. **45**, 134 (1932).

— u. ZONDEK: Ei und Hormon. Klin. Wschr. **1927 II**, 1321.

ASKANAZY: Über den Einfluß des Arsens auf verpflanztes embryonales Gewebe. Verh. dtsch. path. Ges. Freiburg **1926**, 182.

— Sarkome der Ratten nach Einwirkung von Außenweltfaktoren. Z. Krebsforsch. **34**, 363 (1931).

BAER u. EPPINGER: Bedeutung des Serums für die Autolyse. Verh. dtsch. Kongr. inn. Med. **1905**, 221.

BARRY, COOK, HASLEWOOD, HEWETT, HIEGER and KENNAWAY: Erzeugung von Krebs durch reine Kohlenwasserstoffe. 3. Mitt. Proc. roy. Soc. Lond. B **117**, 318; C **1935 II**.

BAUER: Mutationstheorie der Geschwulstentstehung. Berlin: Julius Springer 1928.

BLOCH u. WIDMER: Weitere Untersuchungen über die bei der künstlichen Krebserzeugung wirksamen Teerbestandteile. Arch. f. Dermat. **152**, 529 (1930).

BLUMENTHAL: Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung und Therapie. Leiden 1934.

BORST: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig: S. Hirzel 1924.

— Internat. Krebskongr. Madrid, Bd. 1. 1933.

— Experimentelle Erzeugung von Uterusgewächsen durch Ovarialhormone. Wiss. Tagg Frankfurt a. M. 1934, Ber. II.

— Internat. Krebskongr. Brüssel 1936.

BOYLAND: Studies in tissue metabolism. The effect of oxidised 1,2,5,6-Dibenzanthracene. Biochemic. J. **28 I**, 244 (1934).

BREHMER, v.: Die Messung der Wasserstoffionenkonzentration im Organismus. Med. Welt **1933**, Nr 49.

— „Syphonospora polymorpha" n. sp. ein neuer Mikroorganismus des Blutes und seine Beziehungen zur Tumorgenese. Med. Welt **1934**, 1179.

— u. SCHILLING: Pathologie der Erythrocyten. Med. Welt **1933**, 509, 551.

BÜNGELER: Die Bedeutung der Milz für den Stoffwechsel und das Wachstum der malignen Tumoren, Frankf. L. Path. **43** (1932).

— Tierexperimentelle und zellphysiologische Untersuchungen zur Frage der allgemeinen Geschwulstdisposition. Frankf. Z. Path. **39**, 314 (1930).

BÜRGER u. UIKER: Über leukämieartige Gewebsveränderungen nach Injektion von Gallensubstanzen. Klin. Wschr. **1937 I**, 334.

BUTENANDT: Naturwiss. **17**, 879 (1929). Ref. Über „Progynon", ein kristallisiertes weibliches Sexualhormon.

BUTENANDT: Über die Reindarstellung des Follikelhormons aus Schwangerenharn. Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon, 4. Mitt. Hoppe-Seylers Z. **191**, 127 (1930).
— u. COBLER: Abbau des Stigmasterins zu Iso-Androsteron und Androstandion; die Verknüpfung des Corpus luteum Hormons und allo-Pregnanolons mit Androsteron. Hoppe-Seylers Z. **234**, 218 (1935).
— u. SCHMIDT: Überführung des Pregnandiols in Corpus luteum-Hormon. Ber. chem. Ges. **67**, 1901 (1934).
— WESTPHAL u. COBLER: Über einen Abbau des Stigmasterins zu Corpus luteum-wirksamen Stoffen; ein Beitrag zur Konstitution des Corpus luteum. Ber. chem. Ges. **67**, 1611 (1934).
— — — u. FERNHOLZ: Die Darstellung des Corpus luteum-Hormons aus Stigmasterin. Ber. chem. Ges. **67**, 2027 (1934).
COOK: Die Erzeugung von Krebs durch reine Kohlenwasserstoffe; Teil II. Proc. roy. Soc. Lond. B **111**, 485; C **1935**, I. C. 3147.
— Chemische Beiträge zum Krebsproblem. Dtsch. chem. Ges., 8. Febr. 1936.
— and DODDS: Sexualhormone und krebserregende Verbindungen. Nature (Lond.) **1933**, Nr 131, 205—206; C **1933** I, B. 1798.
— HEWETT and HIEGER: Die Isolierung eines krebserzeugenden Kohlenwasserstoffes aus Steinkohlenteer. J. chem. Soc. Lond. **1933**.
— HIEGER, KENNAWAY and MAYNEARD: Die Erzeugung von Krebs durch reine Kohlenwasserstoffe; Teil I, Proc. roy. Soc. Lond. B **111**, 455; C **1935**, I. C. 3147.
DANE u. WIELANDT: Untersuchungen über die Konstitution der Gallensäuren. Über die Haftstelle der Seitenkette. Hoppe-Seylers Z. **219**, 240 (1933).
DICKENS and SIMMER: Observations on tissue glycolysis: the effect of fluoride and some other substances. Biochemic. J. **1929**, 936.
DITTMAR: Über den Einfluß der Kost auf das Wachstum von Impftumoren. Der Einfluß von Vitamin A. Z. Krebsforsch. **44**, 73 (1936).
— Über den Einfluß von zellfreien Tumor- und Organextrakten auf das Angehen und Wachstum von Impftumoren. Z. Krebsforsch. **45**, 109 (1936).
DOMAGK: Fortschritte auf dem Gebiet moderner Tumorforschung. Med. Klin. **1925 II**, 1911.
— Die Röntgenstrahlenwirkung auf das Gewebe. Beitr. path. Anat. **77** (1927).
— Experimentell bei Kaninchen erzeugte Lebercirrhose. Z. Krebsforsch. **29** (1929).
— Über den Wert der Tiertumoren für experimentelle therapeutische Arbeiten im Laboratorium. Med. u. Chem. **2**.
— Neuere Beobachtungen an Transplantationstumoren. Verh. dtsch. path. Ges. Rostock **1934**, 108.
— Synthetische carcinogene Substanzen. Med. u. Chem. **3**.
— Die synthetisch hergestellten carcinogenen Substanzen und ihre Beziehungen zu physiologischen Produkten. Z. Krebsforsch. **44**, 160 (1936).
— u. DOBENECK: Über histologische Befunde bei der Überdosierung mit Vitamin A-Konzentrat. Virchows Arch. **290**, 385 (1933).
— u. HACKMANN: Weitere Untersuchungen über die Immunität bei Tumoren. Verh. dtsch. path. Ges. Gießen **1935**, 116.
DORMANNS: Die vergleichende geographisch-pathologische Reichs-Carcinom-Statistik 1925 bis 1933. Internat. Krebskongr. Brüssel 1936.
DREYFUS: Lungencarcinom bei Geschwistern nach Inhalation von eisenoxydhaltigem Staub in der Jugend. Z. klin. Med. **130**, 256—260 (1936).
EDLBACHER: Untersuchungen über den Stoffwechsel der malignen Tumoren. Bull. Schweiz. Ver. Krebsbekämpfg **1935**, H. 2, 65.
EHRICH: Die polymere Kerngröße als Ausdruck der Krebsanaplasie. Z. Krebsforsch. **44**, 308—328 (1936).
ESCH: 1. Erfahrungen über die Krebsbekämpfung in Westfalen. 2. Über eine etwaige gesetzliche Regelung der Krebsbekämpfung. Münch. med. Wschr. **1937 I**, 373.
FISCHER, ALBERT: Über chemische Vorgänge bei der Gewebskultur. Erg. Physiol. **35** (1933).
— La physiologie de la cellule cancéreuse. Le Cancer **12**, 160 (1935).
FISCHER-WASELS: Der heutige Stand der Krebsforschung. 25. Röntgenkongr. Baden-Baden, April 1934.

Fischer-Wasels: Die Bedingungen der regenerativen und atypischen Zellwucherung. Zbl. Path. **63**, 83 (1935).
— Metaplasie und Gewebsmißbildung. Allgemeine Geschwulstlehre. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14. Berlin: Julius Springer.
— Lungencarcinome. Med. Welt **1936**, 63.
— Die Ursachen des primären Lungencarcinoms. Frankf. Z. Path. **49**, 145 (1936).
— u. Büngeler: Die Sauerstoffaufnahme des Organismus bei Atmung verschiedener Gasgemische. Frankf. Z. Path. **39**, 288 (1930).
Fränkel: Krebserzeugende Stoffe aus bösartigen Geschwülsten. Klin. Wschr. **1930 II**, 1066, 1810.
Freund: Diät und Carcinomtherapie. Verh. 2. internat. Krebskongr. Brüssel **1**, 407 (1936).
Gross, E.: Lungencarcinome bei Chromatarbeitern. Vortr. med. Ges. Frankfurt a. M. **1935**. Med. Welt **1936**, 63.
Grütz: Klinisch histologische Beobachtungen zum Problem der Krebsentstehung. Z. Krebsforsch. **21** (1934).
Hayashi u. Kawase-Osama: Über den Einfluß des o-Amidoazotoluol als carcinogenen Farbstoffs auf das Tumorwachstum und den Leberstoffwechsel. Gann (jap.) **30**, 461 (1936).
Hecht: Nochmals zur Frage einer tatsächlichen oder nur scheinbaren Zunahme des Krebses. Mschr. Krebsbekämpfg **1935**, H. 7, 207.
— Zum heutigen Stand der Statistik des Krebsproblems. Med. Welt **1936**, 738—742.
Heidenhain: Über das Problem der bösartigen Geschwülste. Berlin 1928.
Heubner: Verh. dtsch. path. Ges. **1923**, 113.
Hindhede: Gesundheit durch richtige und einfache Ernährung. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1935.
Hoffmann, Frederick: Cancer in India, Persia und Ceylon. Sankhya **2**, 281 (1936). Ref. Z. Krebsforsch. **45** (1937).
Holthusen u. Englmann: Die Gefahr des Röntgencarcinoms als Folge der Strahlenbehandlung. Strahlenther. **42**, 514 (1931).
Indovina u. Fabisch: Über die aerobe Glykoylse der Blutkörperchen bei Tumorkranken. Z. Krebsforsch. **42**, 63 (1935).
Kennaway: Erzeugung von Krebs durch reine Kohlenwasserstoffe. Proc roy. Soc. **117** (1935).
Klein: Über Krebsdisposition und ihre diagnostische und therapeutische Bedeutung. Ber. wiss. Woche Frankfurt a. M. **1934**; Carcinom **2**, 39 (1935).
Koch, Jos.: Über die Ursache und Entstehung des Krebses. Jena: Gustav Fischer 1936.
Konjetzny: Knochensarkome und ihre Begrenzung. Arch. klin. Chir. **176** (1933).
— Zur Frage der Frühdiagnose und Prophylaxe des Magenkrebses. Med. Klin. **1935 I**, 501.
Kraut u. Bumm: Über das Co-Ferment der Glykolyse aus Tumoren. Hoppe-Seylers Z. **177**, 125 (1928).
— u. Nefflen: Über das Co-Ferment der Glykolyse aus Tumoren. Hoppe-Seylers Z. **232**, 270 (1935).
Lacassagne: Hormonale Pathogenese des Adenocarcinoms der Mamma. Amer. J. Canc. **27**, 217 (1936).
Lange: Bakteriologische Nachprüfung der v. Brehmerschen Krebsdiagnostik. Z. Krebsforsch. **43**, 196 (1935).
Lehmann-Facius: Über den Mechanismus der carcinomzellenlösenden Fähigkeit des menschlichen Blutserums. Z. Immunforsch. **59**, 185 (1928); **67**, 373 (1930).
— Untersuchungen zum Nachweis des Carcinolysins im Blutserum Krebskranker. Klin. Wschr. **1930 II**.
— Antigenspezifität der Serum-Euglobuline als Grundlage einer neueren Serodiagnostik von Krebs und Tuberkulose.
Liek: Im Bannkreis des Arztes. Dresden: Carl Reissner 1935.
Liek, Erwin: Krebsverbreitung, Krebsbekämpfung und Krebsverhütung. München: J. F. Lehmann 1932.
— Der Kampf gegen den Krebs. München: J. F. Lehmann 1934.
Lipschütz: Ergebnisse ätiologischer Untersuchungen an Geschwülsten. Untersuchungen über das Mäusecarcinom. Z. Krebsforsch. **28**, 491; **29**, 155 (1929).

MARTLAND: The occurrence of malignancy in radioactive persons. Amer. J. Canc. **15**, 2435 (1931).

MORTON, CLAPP and BRANCH: New Cancer Producing Hydrocarbons. Science (N. Y.) **82**, 134 (1935).

NONNENBRUCH, STARY, BAREUTHER u. THELEN: Studien über den Muskelstoffwechsel bei arsenvergifteten Kaninchen. Arch. f. exper. Path. **180**, 437 (1936).

OELKERS u. VINCKE: Beitrag zur Wirkungsweise des Arsens und Antimons. Naunyn-Schmiederbergs Arch. **182**, 499 (1936).

OTTENSTEIN u. PASTINSKY: Therapeutische Versuche mit Fermenten bei experimentellen Rattenimpftumoren. Z. Krebsforsch. **42**, 1 (1935).

PENTIMALLI: Über den Stoffwechsel des regenerierenden Gewebes. Z. Krebsforsch. **25**, 347 (1927).

PFEIL: Lungentumoren als Berufserkrankung in Chromatbetrieben. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1197.

POURBAIX: Influence de 1,2-benzéne pyrène a sur le métabolisme cellulare des hydrates de curbones. C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 1738 (1934).

PRELL: Die Schädigung der Tierwelt durch Industrieabgase. Berlin: Paul Parey 1936.

PUTSCHAR u. HOLTZ: Erzeugung von Hautkrebs bei Ratten durch langdauernde Ultraviolettbestrahlung. Z. Krebsforsch. **33**, 219 (1931).

REHN: Blasenerkrankungen bei Anilinarbeitern. Kongr. dtsch. Ges. Chir. Berlin 1895. Kongreßber. **1906**. Arch. klin. Chir. **60**, 588 (1897).

REIMAN: The hyperplastic reaction of the skin to sulphhydryl and its significance in Neoplasma. Amer. J. Canc. **1931**, 2149.

ROFFO: Krebs und Sarkom durch Ultraviolett- und Sonnenstrahlen. Z. Krebsforsch. **41**, 448 (1935).

— Der Cholesteringehalt der Milz im Verhältnis zum Tumorwachstum. Z. Krebsforsch. **41**, 544 (1935).

— Carcinome und Sarkome, hervorgerufen durch Sonnenstrahlen auf den Pfoten von Ratten und an verschiedenen anderen Stellen. Bol. Inst. Med. exper. Canc. Buenos Aires **40** (1935).

— Tabak als Krebsagens. Bol. Inst. Med. exper. Canc. Buenos Aires **42** (1936). (Buenos Aires, Imprenta de la Universidad.)

— y ROSNER: Arsenkrebs. Rev. Assoc. med. argent. **49**, 1931—1935 (1935).

RUZICKA u. TSCHOPP: Über die künstliche Herstellung und physiologischen Wirkungen des männlichen Sexualhormons. Schweiz. med. Wschr. **1934 II**, 1118.

SASAKI u. YOSHIDA: Experimentelle Erzeugung des Lebercarcinoms durch Fütterung mit o-Amidoazotoluol. Virchows Arch. **295**, 175—200 (1935).

SCHÄR: Experimentelle Erzeugung von Blasentumoren. Die Wirkung langdauernder Inhalation von aromatischen Amidoverbindungen. Dtsch. Z. Chir. **1930**, H. 1/2, 226.

SCHILLING: Siphonospora polymorpha v. BREHMER, ein bei tumorkranken Menschen und Tieren gefundener Organismus. Ber. wiss. Woche Frankfurt a. M. **2**, 18 (1934).

SCHÜRCH u. WINTERSTEIN: Experimentelle Untersuchungen zur Frage Tabak und Krebs. Z. Krebsforsch. **42**, 76 (1935).

SEREJSKI: Über das Redoxpotential... Psychol. u. neur. Wschr. **1936 II**.

SIMON: Statistik der Operabilität des Krebses. Z. Krebsbekämpfg **4**, 236 (1936).

STEIN, EMMY: Über Gewebeentartung von Pflanzen als Folge von Radiumbestrahlung. Berl. Ges. path. Anat. u. vergl. Anat. Ref. Klin. Wschr. **1929 I**, 567.

— Über carcinomähnliche, erbliche Gewebsentartung in Antirrhinum (Löwenmaul), dem Soma durch Radiumbestrahlung induziert. Strahlenther. **37**, 137 (1930).

— Erbliche, durch Radiumbestrahlung erzeugte Zell- und Gewebeentartung beim Löwenmaul (Antirrhinum magius). Naturwiss. **1936**, 337.

STOLTZENBERG u. BERGIUS: Die Krebsbildung eine Störung des oxydativen Eiweißabbaues. Z. Krebsforsch. **18**, 46 (1921).

STRONG: Hämoglobinwerte bei verschiedenen Empfänglichkeitsgraden für Spontantumoren. Amer. J. Canc. **27**, 500 (1936).

TEUTSCHLÄNDER: Infektion und Krebs. Z. Krebsforsch. **24**, 223 (1927).

— Die Reizkrebse, ihre Entstehung und Verhütung mit Berücksichtigung der beruflichen Krebsbildungen. Ber. wiss. Woche Frankfurt a. M. **2** (1934).

Uhlenhuth: Experimentelle Beiträge zur Frage der Immunisierung und ihrer Behandlung. Z. Immun.forsch. **90**, 97 (1937).
— Haendel u. Steffenhagen: Beobachtungen über Immunität bei Rattensarkom. Z. Immun.forsch. **6**, 654 (1910).
— — — Experimentelle Untersuchungen über Rattensarkom. Arb. ksl. Gesdh.amt **1911**, 465.
— — — Untersuchungen über Immunität und Chemotherapie bei experimentell erzeugten Ratten- und Mäusetumoren. Med. Klin. **1912 II**, 1496.
Voegtlin and Chalkley: Chemistry of cell division. Effect of glutathione on cell division in Ameba proteus. Publ. Health Rep. **45** (1935).
Wahlgreen: Über durch Ultraviolettbestrahlung erzeugte maligne Neubildungen bei weißen Mäusen. Verh. dtsch. path. Ges. **1934**, 102.
Waldschmidt-Leitz: Über Enzyme in Tumoren. Hoppe-Seylers Z. **219**, 115 (1935).
— Versuche zur Diagnose bösartiger Geschwülste. Naturwiss. 5. Jan. **1937**.
Warburg: Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. Klin. Wschr. **1925 I**, 354.
— Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin: Julius Springer 1926.
Watermann: Zur phsyikalischen Chemie des Carcinoms. Z. Krebsforsch. **19**, 101 (1933); J. of exper. Path. **1925**, 300.
Weichardt: Hat die Beeinflussung des Stoffwechsels Einfluß auf das Wachstum bösartiger Tumoren? Zbl. exper. Med. **90**, 297 (1933).
— Hat die Beeinflussung des Stoffwechsels Einfluß auf das Wachstum bösartiger Tumoren? Klin. Wschr. **1933 II**, 1060.
— Die Grundlagen der unspezifischen Therapie. Berlin: Julius Springer 1936.
Wendt: Lehrbuch der Pflanzenphysiologie, Gd. 2, S. 259. Berlin: Julius Springer 1931. (Dort auch die übrige Literatur.)
Wetzler-Ligeti u. Köstenblatt: Über Veränderungen der Stoffwechsellage bei Diabetikern bei Erkrankungen an malignen Geschwülsten. Wien. med. Wschr. **1936 I**, 524.
Wieland u. Dane: Untersuchungen über die Konstitution der Gallensäuren. Hoppe-Seylers Z. **219**, 240 (1933).
Woglom: Immunity to transplantable Tumours. Canc. Rev. **4** (1929).
Yabusoe: Über Eisen- und Blutfarbstoffbestimmungen in normalen Geweben und Tumorgeweben. Biochem. Z. **157**, 388 (1925).
Yamagiwa: Über die künstliche Erzeugung von Teercarcinom und Sarkom. Virchows Arch. **233**, 235 (1921).
Zondek u. Hartoch: Prolan und Tumorwachstum. Der hemmende Einfluß des Prolans auf das Impfcarcinom der weißen Maus. Klin. Wschr. **1930 I**, 679.

Weitere Literatur siehe

Domagk: Die synthetisch hergestellten carcinogenen Substanzen und ihre Beziehungen zu physiologischen Produkten. Z. Krebsforsch. **44**, 160 (1936).
Lewin: Die Ätiologie der bösartigen Geschwülste. Berlin: Julius Springer 1928.
Neumann: Krebsbehandlung. Wien. u. Leipzig: Weidmann 1935.
Schinz u. Buschke: Krebs und Vererbung. Leipzig: Georg Thieme 1935.

VI. Der heutige Stand der Chagaskrankheit mit besonderer Berücksichtigung der Epidemiologie und der Übertragungsversuche auf Säugetiere.

Von

H. RUGE-Kiel[1] und E. RÖPER-Altona.

Mit 20 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

Einleitung 353
Geschichtliches 354
Krankheitsbild und -verlauf 354
Akute Form 355
Chronische Form 356
Erkennung 359
Voraussage 365
Behandlung 365
Ursache (Erreger) 366
Überträger 375
Verhalten von Tryp. cruzi im Insekt 376
Geographische Verbreitung der Chagaskrankheit 378
Vorkommen und Einteilung der Wanzen (Triatomen) 384
Lebensweise der Wanzen 391
Art der Übertragung der Infektion 391
1. Säugetiere und Menschen 391
2. Von Insekt zu Insekt 394
Natürliche Infektion bei verschiedenen Säugetieren 398
Hunde S. 398. — Katzen S. 399. — Gürteltiere S. 399. — Opossum S. 401. — Fledermäuse S. 401. — Affen S. 405. — Ratten S. 405.
Epidemiologie 407
Besteht ein Zusammenhang zwischen Kropf, Kretinismus und Chagaskrankheit? . . 409
Pathologische Anatomie 414
Künstliche Infektion 429
Affen S. 429. — Meerschweinchen S. 430. — Kaninchen S. 432. — Weiße Mäuse S. 432. — Weiße Ratten S. 434. — Hunde S. 435. — Vererbung von Tryp. cruzi beim Säugetier S. 436. — Fledermäuse, sonstige Säugetiere S. 437. — Kaltblüter S. 438. — Übertragung auf artverwandte Insekten S. 439. — Vererbung von Tryp. cruzi beim Insekt S. 440.
Züchtung von Trypanosoma cruzi 442
Virulenz 445
Immunität 448
Trypanosomeninfektion und Geschwulstwachstum 451
Literatur 452

---

[1] Aus der Hygienischen Abteilung des Sanitätsamtes der Marinestation der Ostsee, Kiel. Leiter: Geschwaderarzt Privatdozent Dr. H. RUGE.

Einleitung.

Die Chagaskrankheit hat eine eigenartige Geschichte. Bei ihr wurde zuerst der Überträger und in ihm der Erreger gefunden. Erst später klärten sich die Zusammenhänge zwischen der blutsaugenden, übertragenden Wanze und der nach ihrem Entdecker benannten Erkrankung. Sie gibt dem Forscher auch heute noch manches Rätsel auf. Wir greifen nur einige Fragen heraus, die noch der Lösung harren. Warum findet man in den brasilianischen Provinzen — vorzugsweise in Minas Geraes — ein so gehäuftes Vorkommen von Kropf, Kretinismus und Chagaskrankheit, und zwar in einem so ausgesprochenen Maße, daß CHAGAS selbst die Auffassung vertrat, daß der Erreger neben dem sonstigen Krankheitsbilde auch für Kropf und Kretinismus verantwortlich zu machen sei? Diese Ansicht hat zunächst allerdings manches Bestechende, aber auch die Gegner, die die beiden Erkrankungen scharf trennen und als Krankheiten eigener Art auffassen, führen für ihre Ansichten gewichtige Gründe an, und es hat heute den Anschein, daß eine Trennung zwischen Kropf—Kretinismus auf der einen und Chagaskrankheit auf der anderen Seite gerechtfertigt ist. Indessen können über diesen Punkt nur zahlreiche weitere Untersuchungen eindeutig Klarheit schaffen. Bemerkenswert ist ferner die verschiedene Schwere der Erkrankungen in den einzelnen Gegenden. Nach den bisherigen Beobachtungen kommen schwerste Fälle wiederum in Minas Geraes vor, überall sonst in Mittel- und Südamerika handelt es sich um durchweg leichte oder höchstens mittelschwer verlaufende Infektionen. Bisher können wir über die Schwankung der Virulenz des Erregers nur Vermutungen aufstellen. Ebensowenig ist uns bekannt, warum der Überträger — ein kosmopolitisches Insekt der Tropen und Subtropen — nicht in anderen Erdteilen außer Mittel- und Südamerika Erkrankung beim Menschen verursacht, wohl aber allem Anschein nach unter Affen aus Niederländisch-Indien. Das Verhalten dieses Überträgers erinnert in gewisser Weise an den Überträger des Gelbfiebers. Noch am Ende des vergangenen Jahrhunderts wütete das Gelbfieber mörderisch in Mittel- und Südamerika, wo es unter anderem im Verein mit der Malaria den ersten Bau des Panamakanals zum Scheitern brachte. Wer hat dagegen je etwas vom Gelbfieber im Malaischen Archipel gehört? Dort lebt die gleiche Mücke und läßt sich künstlich durch Saugen an kranken Affen ohne weiteres mit dem Virus des Gelbfiebers infizieren.

Ein weiteres bisher ungelöstes Problem, das den Kernpunkt jeder Krankheit neben ihrer richtigen Erkennung bedeutet, zeigt sich uns in der Frage der Behandlung dieser Trypanosomeninfektion. Germanin, *das* Mittel gegen die Erreger der Schlafkrankheit versagt völlig, ebenso die Antimonverbindungen, mit denen wir gleichfalls eine spezifische Wirkung vorzugsweise bei der Leishmaniose der inneren Organe erzielen können. Eine gewisse, wenn auch am Kranken selbst noch nicht erhärtete Beeinflussung des Krankheitsverlaufes läßt sich im Tierversuch anscheinend mit bestimmten Farbstoffen erreichen. Aber von einer tatsächlich wirksamen Behandlung sind wir noch weit entfernt.

Wenn es sich auch im Rahmen aller bisher erkannten Infektionen um eine Krankheit von untergeordneter Bedeutung handelt, so erscheint es uns doch wichtig, auch in der deutschen Literatur eine kurze Darstellung unserer Kenntnisse über die Chagaskrankheit zu geben mit besonderer Betonung der allgemeinen immunbiologischen, pathologischen und epidemiologischen Verhältnisse, zumal

da die Forschungen zur Zeit in manchen Punkten zu einem vorläufigen Abschluß gekommen sind.

Geschichtliches.

Carlos Chagas fand 1908 im *Conorrhinus megistus (Triatoma megista)* zuerst crithidienartige Flagellaten im Enddarm. Diese Wanzen lebten in den Holz- und Lehmhütten der Landbevölkerung von Minas Geraes als Blutsauger der Menschen. Oswaldo Cruz gelang es dann, durch den Stich und durch Verfüttern der Wanzen Pinselaffen mit Trypanosomen zu infizieren. 20—30 Tage später zeigten diese Tiere eine Infektion. In ihrem Blute konnte man zahlreiche, vorher nicht vorhandene Trypanosomen nachweisen. Zu Ehren seines Lehrers nannte Chagas diese Trypanosomen *Trypanosoma cruzi*.

Mit dem Blute dieser Affen machte C. Chagas noch weitere Versuche und infizierte Kaninchen, Meerschweinchen und Hunde. Man suchte dann nach Erkrankungen beim Menschen. 2 Jahre später erbrachte Chagas den Beweis einer menschlichen Trypanosomenerkrankung; zunächst bei einem 6 Monate alten Kinde, später bei weiteren Kindern und schließlich chronische Erkrankungen bei Erwachsenen. Der Überträger brachte also die erste Kenntnis von der Krankheit.

Im Jahre 1910 entdeckte Hartmann leishmaniaförmige Parasiten in den Lungenendothelzellen, die in den Entwicklungskreislauf der Tryp. cruzi hineingehörten.

Dieselben Formen sah dann Vianna auch in der *quergestreiften* Muskulatur; besonders im Herzmuskel und in anderen Prädilektionsstellen (Zentralnervensystem, Hoden, Nebenniere).

Da C. Chagas glaubte, daß diese Gewebsform ein Stadium der Schizogonie sei, nannte er diese Parasiten später *Schizotrypanum cruzi*. Weiter beobachtete er 1912 ein natürlich infiziertes Gürteltier, das eine wichtige Rolle als Zwischenwirt spielt, wie die weiteren Forschungsergebnisse zeigen.

Krankheitsbild und Krankheitsverlauf.

Da dieser Abschnitt für den Hygieniker von geringerem Interesse ist, werden hier nur ganz kurze Angaben gebracht.

Die Chagaskrankheit wird zweckmäßig als allgemeine metastasierende Infektion aufgefaßt.

Von der Eintrittstelle (Primäraffekt) dringt ein Teil der Parasiten sofort in das umgebende Gewebe, wo es zu einer leichten entzündlichen Reaktion kommt, ein anderer Teil, der in die Blutbahn gelangt ist, befällt entferntere Gewebsteile. Die Trypanosomen verwandeln sich sofort in Leishmanien, die sich nach vielfacher Zweiteilung zu neuen Trypanosomen entwickeln. Die schwärmen ins Blut aus und setzen nach kurzem Blutaufenthalt den beschriebenen Entwicklungsgang weiter fort, in anderen Organen, vorzugsweise Muskulatur, Herz und Gehirn. Ein Teil der Trypanosomen im Blut geht wahrscheinlich durch Phagocytose und Antikörperbildung zugrunde.

Entsprechend dem Entwicklungsmechanismus der Parasiten findet ein schubweiser Befall des gesamten Organismus im Verlaufe der Erkrankung statt.

Die Inkubationszeit beträgt etwa 10—30 Tage (s. S. 429).

Akute Form.

Diese Form der Erkrankung kommt meistens bei Kindern vor, häufig schon vor Beendigung des ersten Lebensjahres.

Die Krankheit beginnt mit hohem Fieber, das — oft mit morgendlichem Abfall — bis zu 40° ansteigen kann und häufig 14—30 Tage bestehen bleibt. Als Frühsymptom beschrieb CHAGAS ein starres Ödem des Gesichtes (dem genuinen Myxödem gleichend) nebst Augenbindehautentzündung. In Fällen, die MAZZA beobachtet hat, ist das Ödem besonders stark über den Augenlidern vorhanden. MAZZA fand bereits im akuten Stadium auch leichtes Ödem des Thorax und der Hand, das aber schnell zurückging. Ferner berichten MAZZA 1934 und MILLER 1931 über eine Conjunctivitis. Zur selben Zeit tritt eine mehr oder weniger starke allgemeine Drüsenschwellung auf. Besonders die Nackendrüsen, aber auch die Achsel- und Leistendrüsen sind beträchtlich vergrößert. CHAGAS hat sie in fast allen Fällen fühlbar gefunden, ebenso MAZZA. MILLER, REICHENOW, DUNN und CLARK geben nur geringe oder gar keine Drüsen-, Leber- und Milzschwellung an.

Die Schädigungen des Herzens sind hier noch nicht besonders ausgeprägt. CHAGAS machte (1930) elektrokardiographische Untersuchungen zweier Kranker im akuten Stadium der Krankheit. Sie ergaben nur das Bestehen von Tachykardie, aber keine Anzeichen von Myokarditis. MILLER (1931) fand in einem Falle (ein 2jähriges Mädchen) eine Herzfrequenz von 120 und eine etwas unregelmäßige Aktion; außerdem war ein systolisches Geräusch zu hören.

ROMAÑA beschreibt bei einem 8jährigen Kind Ödeme über den Augen, Conjunctivitis beider Augen; allgemeine Drüsenschwellung, besonders der Nacken- und Kieferdrüsen, Tachykardie, Blutdruck erhöht, Lymphocytose 70%.

Nach Beobachtungen von CHAGAS finden sich die Parasiten in den ersten 10—30 Tagen im peripheren Blut. Kommt es nicht zum Tode, so verschwinden sie, d. h. sie werden so spärlich, daß sie nur im Tierversuch (durch Impfung) nachgewiesen werden können. MÜHLENS und seine Mitarbeiter impften 3 Paralytiker, bei denen sie Parasiten 40, 18 und 14 Tage lang im Blute nachweisen konnten.

E. CHAGAS (1934) hat in Brasilien Krebskranke infiziert. Bei einem der Patienten fanden sich erst am 38. Tage Parasiten im Blut, trotzdem sich bereits am 7. Tage 39° Fieber zeigte. Bei einem anderen Fall beobachtete man nur 5 Tage lang Trypanosomen im Blute. Dieser kurze Verlauf kommt aber wohl nur bei Erwachsenen vor, oder die Virulenz der Trypanosomen war abgeschwächt. Weiter impfte E. CHAGAS einen Menschen mit Larynxcarcinom in die Augenbindehäute, und zwar mit einem vom Tatú (Gürteltier) isolierten Stamm. Am 12. Tag zeigte sich leichtes Fieber und ein Ödem am Lid des geimpften Auges. 15 Tage nach der Impfung erschienen die Trypanosomen im peripheren Blut. Sie waren nur in geringer Anzahl vorhanden, durchschnittlich 6 Trypanosomen in einem Ausstrich, und verschwanden am 20. Tage. 4 Tage nach dem Auftreten des Fiebers bekam der Patient eine Conjunctivitis, und das Ödem wurde stärker, ging aber im Laufe von 14 Tagen wieder zurück. Das Fieber hatte einen kontinuierlichen Charakter und schwankte 14 Tage lang um 39°, dann wurde es intermittierend; abends war es höher und zeigte Remissionen am Morgen. Trotz des hohen Fiebers befand sich der Patient im guten Allgemeinzustande und erholte sich nach der Fieberperiode sehr schnell.

Gegen Ende der akuten Infektion werden die Trypanosomen sehr spärlich. Die Dauer der akuten Krankheit richtet sich nach dem Befund der Trypanosomen. C. Chagas gibt 10—30 Tage an. Entweder kommt es dann in etwa der Hälfte der Fälle zum Tode, oder die Krankheit geht in die chronische Form über. C. Romaña berichtet z. B. über 2 akute Fälle im Grenzgebiet der Provinz Santa Fé. Es handelt sich um 2 Kinder von 8 und $2^1/_2$ Jahren. Bei beiden fanden sich Ödeme, Drüsenschwellung und fühlbare Milz und Leber. Trotz klinischer Besserung wurden später noch Trypanosomen nachgewiesen. Bei dem ersten Fall (8 Jahre altes Kind) wurden die Parasiten 15 Monate nach dem ersten Nachweis durch erfolgreiche Impfung auf eine weiße Maus festgestellt. Die Blutuntersuchung des $2^1/_2$jährigen Kindes ergab noch nach 50 Tagen einen positiven Befund.

Bei der akuten Form, die tödlich endet, tritt der Tod unter den Erscheinungen einer Encephalo-Myelitis und Endokarditis mit Stauungspneumonie ein.

Chronische Form.

C. Chagas teilt die chronische Erkrankung in verschiedene Formen ein, je nachdem, welche Symptome vorherrschen.

1. Pseudomyxödematöse Form. Diese Form ist besonders bei Kindern zwischen dem 12. und 15. Lebensjahre häufig. Das subcutane Bindegewebe ist von mukösen Infiltrationen durchsetzt; teilweise hat man auch eine dunkle Verfärbung der Haut beobachtet. Wachstumshemmungen und Störungen der Knochenbildung sind nicht vorhanden.

2. Myxödematöse Form. Sie tritt nur in wenigen Gegenden auf und kommt auch seltener vor als die oben erwähnte Form. Es werden ausnahmslos Erwachsene befallen. Chagas hat diese Form zuerst beschrieben. Auch Romaña und Mazza haben mehrere Fälle gefunden (in der Provinz Santa Fé und Jujuy).

Die Erscheinungen bestehen in ödematöser Schwellung des ganzen Körpers, besonders des Gesichtes, Pergamentbildung der Haut, Störungen im Knochenwachstum. Mazza (1933) berichtet von einer Erkrankung der myxödematösen Form mit Menstruationsstörungen (Metrorrhagien) und geringer thyreogener Fettsucht. Der Grundumsatz ist herabgesetzt (Mazza: 23,98% weniger als normal, ein anderer 34,94%, 16,40% weniger als normal). In einem Falle beobachtete Romaña eine geringe Anämie und relative Lymphocytose von durchschnittlich 47%. — Ferner hat man auch seelische Veränderungen festgestellt; die Kranken werden stumpf, einsilbig und schließlich kann sich hochgradige Geistesschwäche einstellen.

3. Kardiale Form. Durch die Infektion erfolgt eine Schädigung des Myokards und des Reizleitungssystems. Elektrokardiographisch hat sich folgendes gezeigt: intraaurikulärer, aurikulo-ventrikulärer, intraventrikulärer und partieller Block; respiratorische Arrhythmie und extrasystolische Arrhythmie, Tachykardie; oder es kommt zu einer Bradykardie (30 in der Minute). Außerdem läßt sich häufig eine Verbreiterung des Herzens nachweisen.

4. Nervöse Form. Sie ist bedingt durch multiple Herde im Zentralnervensystem. Mit großer Beständigkeit werden motorische Störungen beobachtet, wie Schwankungen, Gangstörungen, tonische und klonische Krämpfe, Lähmungen der Muskulatur, besonders der unteren Gliedmaßen. Die spastischen Diplegien überwiegen über die paralytischen. Die Intelligenz ist gestört; man

findet einfache kretinoide Zustände bis zur völligen Idiotie. Teilweise treten vollkommene Taubheit, Sprachstörungen und totale Aphasie auf. Hin und wieder hat man auch eine Opticusdegeneration aufgefunden.

Niño (1929) trifft folgende Einteilung:

1. Akute Formen Trypanosomen im Blut nachweisbar
   - Formen ohne Meningoencephalitis → Chronischer Zustand: Schwere nervöse Veränderungen
   - Formen mit Meningoencephalitis → Chronischer Zustand: Pluriglanduläre Veränderungen.
2. Chronische Formen, keine Parasiten im Blut
   1. pseudomyxödematöse Form
   2. myxödematöse Form
   3. kardiale Form
   4. nervöse Form
   5. chronische Formen mit zu Verschlechterung führenden Schüben.
3. Metatrypanöse Erscheinungen. Alter Kropf, Infantilismus u. a. m.

In einer späteren Arbeit (1929) sprechen Chagas und Villela nur von einer kardialen, nervösen und suprarenalen Form.

Die Erkrankung trifft man in allen Lebensaltern; bevorzugt sind Kinder vom 1.—3. Lebensjahr. In diesem Alter und im Alter bis zu 14 Jahren finden sich auch die meisten schweren Fälle. Erwachsene sind widerstandsfähiger als Kinder.

Das zeigt auch die Angabe von Krauss über eine Laboratoriumsinfektion. Ein Assistent infizierte sich mit Tryp. cruzi, wies eine Zeitlang Trypanosomen im Blute auf und fieberte. Später verschwanden die Parasiten und die Erkrankung erlosch.

Ebenso gibt Reichenow auf Grund seiner Erfahrungen in Guatemala an, daß dort das akute Stadium anscheinend sogar bei Kindern von selbst abheilt. Die Virulenz der Guatemalastämme ist im Gegensatz zu der der brasilianischen Erreger als sehr gering zu bezeichnen.

In letzter Zeit macht besonders Romaña auf eine einseitige Schwellung der Augenlider als Frühzeichen der Infektion aufmerksam. Vorzugsweise findet sich diese Schwellung, die Dias als das „Romañasche Zeichen" bezeichnet, bei Kindern. Es besteht in einer plötzlich auftretenden Bindehautentzündung, einer schmerzlosen, rotvioleten Schwellung der Lider, Chemosis ohne Beteiligung der Hornhaut des einen Auges. Das Ödem greift unter Umständen auf der gleichen Seite weiter um sich, gleichzeitig vergrößern sich die regionären Lymphdrüsen (Kiefer- und Ohrdrüsen). Die Schwellung geht im Laufe von Wochen langsam von selbst zurück. Wir haben hier die Eintrittspforte der Erreger durch die Augenbindehaut vor uns (Mazza, Romaña, Dias, Mazza und Corneja, Mazza und Argañaréz). Der Volksmund nennt diese Schwellung treffend: „Ojo en compota" (Mazza und Corneja) (s. S. 379).

Mazza, Romaña und Zambra berichten über eine Stichwunde auf der Wange, von der die Infektion ihren Ausgang nahm.

Auch später können Schwellungen der Augenlider eintreten (Mazza und Olle, E. Chagas).

Gelegentlich werden *Hautgeschwüre* beobachtet (C. Chagas, Mazza), in denen sich Parasiten nachweisen lassen.

ROMAÑA beschreibt eine doppelseitige Hoden- und Nebenhodenentzündung bei einem 2 Monate alten Säugling.



Abb. 1. Chagaskrankheit. Chronische Erkrankung mit nervösen und psychischen Störungen. (Nach CHAGAS. Aus M. MAYER: Exotische Krankheiten, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1929.)

Die Tatsache, daß bei der Chagaskrankheit die Befallenen häufig gleichzeitig einen Kropf oder Kretinismus aufweisen, legt die Vermutung nahe, daß es

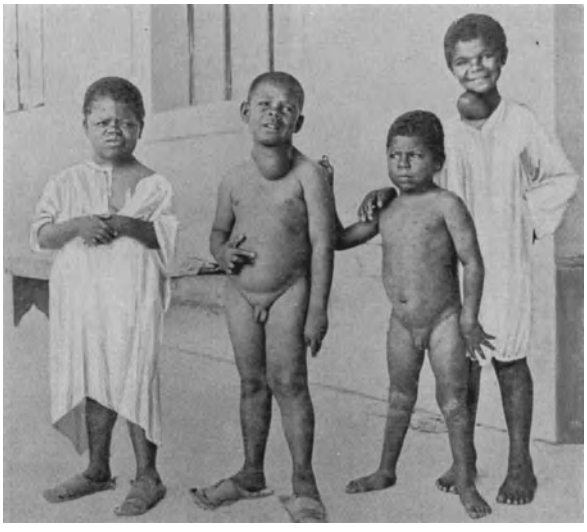


Abb. 2. Chagaskrankheit. Chronische Erkrankung. Kropf. Spastische rigide Diplegie mit Athetose. (Nach MÜHLENS. Aus M. MAYER: Exotische Krankheiten, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1929.)

sich hierbei um ein einheitliches Krankheitsbild handeln könne, das nur durch die Trypanosomen allein hervorgerufen sei. Das gilt besonders für die aus Brasilien stammenden Fälle, bei denen besonders in der Zeit, als die Krankheit entdeckt wurde, auffallend viele Kranke mit Kröpfen und Kretinismus aufgefunden wurden (s. S. 409).

Eine *Vererbung* der Chagaskrankheit ist beim Menschen anscheinend bisher nur einmal nachgewiesen. In dem Sediment der Milch der Mutter fanden sich ebenfalls Trypanosomen (MAZZA, MONTAÑA, BENÍTEZ und JANZI).

Auch gesunde Trypanosomenträger kommen vor (MAZZA und RUCHELLI).

Erkennung.

Bei der akuten Form läßt sich die Diagnose im Anfang meist durch den dicken Tropfen stellen.

In chronischen Fällen, bei denen gewöhnlich im peripherischen Blut keine Trypanosomen nachzuweisen sind, macht man Kulturen oder Übertragungsversuche auf empfängliche Tiere. Am besten gelingt das beim Meerschweinchen, weißer Maus oder jungem Hund.

Als besonders geeignet hat BRUMPT für den Nachweis der Parasiten die „*Xenodiagnose*" vorgeschlagen. Er läßt keimfreie (reine) Triatomenlarven oder Nymphen an den kranken Personen saugen, untersucht nach einigen Wochen die Ausscheidungen der Tiere auf Trypanosomen und sagt, daß er bisher einen 100%igen Erfolg gehabt habe. Diese Methode ist dann auch von anderen Forschern angewendet worden.

So untersuchte DIAS in Lassance (Minas Geraes) 113 Einwohner, die meist in kümmerlichen Wohnungen hausten. Mittels des dicken Tropfens fand er keine Trypanosomen, auch nicht beim Anlegen von 16 Blutkulturen. Schließlich wurden an 38 Leuten, bei denen die Untersuchung im dicken Tropfen ein negatives Ergebnis gehabt hatte, 147 im Laboratorium ausgebrütete reine Triatomanymphen und -larven angesetzt und zwischen dem 41. und 51. Tage nach dieser Mahlzeit untersucht. Auf diese Weise ließ sich eine Infektion bei 2 von diesen 38 Leuten festellen. 5 Tiere erwiesen sich als infiziert. An jeder Person hatten 2—6 Wanzen gesogen.

Ferner konnte auch TORREALBA bei 5 von 20 Kranken durch Saugenlassen von Rhodnius prolixus eine Infektion mit Trypanosomen ermitteln. Allerdings fehlt hier der ausdrückliche Hinweis, daß die Nymphen keine Gelegenheit gehabt hatten, sich vorher am Kot der Muttertiere zu infizieren (REICHENOW).

REICHENOW steht diesen Befunden der Xenodiagnostik etwas zweifelnd gegenüber und gibt an, daß ihm bei negativem Blutbefund auch eine Übertragung auf Meerschweinchen nicht gelungen sei. „Negativ blieb auch der Befund bei 3 Meerschweinchen, denen Blut eingespritzt war von zwei Kindern und von einem Hunde, bei welchen ich einige Monate vorher Trypanosomen nachgewiesen hatte."

Bemerkenswert ist in dieser Hinsicht die Diagnosestellung in folgendem Fall:

NIÑO fand bei einer 38jährigen Frau eine Unterfunktion der Eierstöcke (Metrorrhagien, Brechreiz, Schlaflosigkeit, fliegende Gesichtsröte, Hautjucken) dazu eine Schilddrüsenschwellung und beginnenden Haarausfall. Im Blut ließen sich keine Trypanosomen nachweisen, aber Quartanaparasiten, von denen in der dortigen Gegend behauptet wurde, daß sie Gesichtsödem und Schilddrüsenschwellungen machten, wie aus den Angaben von MAZZA hervorgeht. Blutüberimpfungen auf Laboratoriumstiere erbrachten ebensowenig Trypanosomen. Erst als die Tiere getötet wurden, ließen sich in den Nieren und quergestreiften Muskeln massenhaft Parasiten nachweisen. Das Herz zeigte eine chronische Myokarditis.

Daß manchmal der Nachweis von Parasiten sehr schwierig sein kann, beweist der Fall von DIAS. Hier gelang es erst im 12. Jahr der Erkrankung durch Blutverimpfung auf ein Meerschweinchen und die Xenodiagnose, die Parasiten

aufzufinden. Der Verdacht auf Chagaskrankheit hatte schon lange wegen der positiven Serumreaktion bestanden.

Für die Xenodiagnose eignen sich nach Dias *P. megistus*, *T. infestans* und *Rhodnius prolixus*. Am besten nimmt man Larven nach der 3.—4. Häutung. Man läßt sie sich 15—30 Minuten ruhig vollsaugen. Sie befinden sich in Glasröhrchen und stechen durch die aufgebundene Gaze hindurch. Gelegentlich spürt der Gestochene einen leichten Juckreiz, sehr oft merkt er auch gar nichts. Man nimmt für jeden Versuch 3—6 Larven. Die Prüfung erfolgt nach 40 bis 60 Tagen, in der Zwischenzeit läßt man die Wanzen an „reinen" Tieren saugen. Im Duodenum finden sich häufig mehr Parasiten als im Rectum, das man durch Punktion entleeren kann. Sogar Darmentfernung überstehen die Tiere für 1—2 Tage und saugen noch nach diesem Eingriff. Die Xenodiagnose ist ein wertvolles Hilfsmittel, dessen man sich allerdings bisher noch nicht sehr weitgehend bedient. — Auch für experimentelle Untersuchungen ist die Xenodiagnose von Wert (s. S. 363, 373, 391).

Auch eine *Serumreaktion* ist von Machado und Guerreiro 1913 zur Diagnose angegeben worden. Als Antigen nahmen sie Trypanosomen aus dem Bodensatz des Herzblutes von infizierten Hunden. Dieses Blut wurde mit einer 2% Natrium citricum-Lösung versetzt und zentrifugiert. Die Forscher erzielten bei Tieren und Menschen ein positives Resultat. Später stellten sie sich das Antigen von einer Milzaufschwemmung in Glycerin von stark infizierten Hunden her. 60% der Untersuchungen bei Kranken verschiedenster Stadien der Trypanose waren positiv. Das Verfahren ist der Wassermannschen Reaktion in seinen Einzelheiten nachgebildet.

Die erste größere Versuchsreihe wurde 1923 von Villela und Bicalho veröffentlicht. Sie umfaßte im ganzen 57 Sera (nicht 67, wie Yorke irrtümlich angibt), die in drei bzw. vier Gruppen mit verschiedenen Antigenen untersucht wurden.

1. Reihe. Untersucher da Cunha und Villela.

18 Seren, darunter 7 Fälle von Chagaskrankheit (stark positiv 3, schwach 3 und später neg. 2, negativ 1, Eigenhemmung 1), Kontrollen alle negativ.

2. Reihe. Untersucher da Cunha und Villela.

13 Sera, darunter 11 Fälle von Chagaskrankheit (stark positiv 9, negativ 2, Kontrolle: je 1 Wa.R. pos. und Wa.R. neg. Serum).

3. Reihe. Untersucher Leão.

16 Sera, darunter 15 Fälle von Chagaskrankheit (stark positiv 12, negativ 3, Kontrolle: 1 Serum negativ).

4. Reihe. 10 Sera von anderen Erkrankungen: alle negativ.

Zusammen sind das also 57 Sera, darunter finden sich 33 Sera von Chagaskranken, bei denen 4mal Trypanosomen nachgewiesen worden waren, und 24 Kontrollen (Schistosomiasis, Kropf + Tropenulcus, 2mal Malaria, 4 Wa.R.-positive und 5 Wa.R.-negative Sera, Framboesie, Pleuritis, Go, Absceß am Fuß, Myxödem, 2mal Fußgeschwüre, Magenerkrankung, Tbk.-Meningitis, Filariasis, Leishmaniose). Ferner sind noch erwähnt Wa.R.-positive und Wa.R.-negative Sera, über die nähere Zahlenangaben fehlen.

Unter den 33 Chagaskranken hatten nur 2 eine negative Machado-Reaktion. 8mal waren Wa.R. und Machado-Reaktion gleichzeitig positiv. —

Von 6 Lumbalpunktionen der gleichen Kranken waren 4 positiv und 2 negativ, bei 2 positiven Fällen war der Liquorwassermann gleichfalls positiv.

Von den 33 Kranken litten 17 — darunter 2 mit negativer Reaktion — an der Herz-, 8 an der nervösen Form, 4 an Restzuständen und je 1 an Achondroplasie und Hypothyreoidismus. Bei 2 war die Art der Erkrankung nicht näher bestimmt.

Tiere — Affen und Hunde — zeigten bei längerer Infektion eine positive Reaktion, vor kurzer Zeit infizierte Tiere reagierten negativ. Bei gesunden Tieren fiel die Reaktion stets negativ aus.

Später prüfte LACORTE die Reaktion nach und untersuchte 200 Seren, die verdächtig auf Chagaskrankheit waren. Er erhielt bei 159 Kranken (= 79,5%) eine positive Reaktion. Auf die einzelnen Gruppen verteilen sich die positiven Fälle wie folgt:

Herzerkrankungen	39 Fälle,	davon positiv 35	= 87,2%
Erkrankungen mit Kropf	119 „ ,	davon positiv 95	= 79,5%
Nervöse Formen	6 „ ,	davon 6 positiv	= 100%
Formen mit Drüsenschwellungen. .	8 „ ,	davon 6 positiv	= 75%
Keine näheren Angaben	8 „ ,	davon positiv 2	= 25%

Zusammen 180 Fälle, davon positiv 144 = 88,3%.

Die Wa.R. war in 17% der Fälle positiv, in 13% der Fälle waren gleichzeitig beide Reaktionen positiv. Die Kranken mit positiver Wa.R. wiesen zum größten Teil klinische Zeichen von Lues auf. Bei 16 Gesunden war die MACHADO-GUEREIRO-Reaktion negativ, ebenso bei 2 Fällen von Malaria und je einer Erkrankung an Hautgeschwüren, Influenza und Rheumatismus.

Wie sich aus der Zusammenstellung ergibt, sind von 180 Seren 144 positiv = 88,3%. Über die restlichen 15 Seren — LACORTE spricht von 159 positiven Seren — sind keine Angaben vorhanden, ebensowenig geht aus der Arbeit hervor, wo die restlichen 20 Seren von den 200 untersuchten geblieben sind. Denn offenbar gehören die 21 Kontrolluntersuchungen nicht mit in die Aufstellung. *Anscheinend sind also hier bei der Zusammenstellung erhebliche Irrtümer unterlaufen, so daß sie dadurch praktisch wertlos wird.*

Im Jahre 1930 untersuchte VILLELA 186 Kranke in der Gegend von Lassance, die mit Kropf behaftet waren, und erhielt 53mal einen positiven Ausfall der MACHADO-Reaktion, d.h. in 29%. Unter 83 Fällen, bei denen gleichzeitig die Wa.R. angestellt wurde, waren 17 Wa.R. positiv. Im einzelnen ergab sich: MACHADO-Reaktion positiv, Wa.R. positiv: 2, MACHADO-Reaktion negativ, Wa.R positiv 15, Wa.R. negativ, MACHADO-Reaktion positiv: 23. MACHADO-Reaktion und Wa.R. laufen demnach nicht parallel.

C. CHAGAS und VILLELA empfehlen für die Diagnose der chronischen Fälle die Komplementbindungsreaktion mit wäßrigem Schüttelauszug aus 1 Teil Herz- oder Milzbrei gut infizierter Tiere, 2 Teilen Aqua dest. mit 0,5% Carbolsäurezusatz und 1 Teil Glycerin. Der Schüttelauszug wird nach 3 Tagen bei Zimmerwärme durch Gaze filtriert und hält sich etwa 1 Monat. Verwendungsdosis: Die Hälfte der kleinsten eben hemmenden Dosis. Diese Reaktion soll bei der chronischen Form zu 86% positive Ergebnisse geben, während sie bei akuten Fällen nicht zuverlässig ist. Bei Lues, Framboesie, Leishmaniose und Malaria fällt sie angeblich negativ aus.

Auf Veranlassung von Reichenow, der die Zuverlässigkeit dieser Reaktion in Frage stellt, prüfte Minning sie an einem größeren Material von Seren nach. Er stellte einen Extrakt her aus der Milz von Hunden, die mit dem brasilianischen Trypanosomenstamm, der seit 1926 im Tropeninstitut Hamburg gezüchtet wird, geimpft wurden. Das Organ wurde mit sterilem Sand im Mörser zerrieben. Auf 1 Gewichtsteil Organ wurde 1 Teil Glycerin pur. + 2 Teilen Aqua dest. und 0,5% Lösung Acid. carbolic. hinzugesetzt. Die Extrakte blieben 5 Tage in Zimmertemperatur und wurden oft geschüttelt. Dann wurde das Ganze durch Gazefilter abfiltriert. Als Komplement nahm Minning Serum von Meerschweinchen und als hämolytisches System 1 ccm 5%iger Hammelblutkörperaufschwemmung in 0,9% NaCl-Lösung in Verbindung mit titriertem Amboceptor 1:1000 bis 1:1500. Organextrakte von Muskeln, Herz und Leber waren nicht zu verwenden. Zur Ausführung der Versuche benutzte Minning die Kaupsche Modifikation der Wassermanntechnik.

Da Minning keine Chagaskranken zur Verfügung standen, machte er seine Untersuchungen an 4 künstlich infizierten Hunden, die er zum Teil über Monate kontrollieren konnte. Sie zeitigten durchweg ein positives Ergebnis, soweit keine Eigenhemmung bestand. In jedem Falle erhielt er eine positive Wa.R., auch dann, wenn die Machado-Reaktion noch negativ war.

Bei 11 Tieren — 10 Meerschweinchen und 1 Affe — die mit T. gambiense und rhodesiense infiziert waren, fiel die Reaktion bis auf 2 stark positive Fälle negativ aus.

Die Machado-Guereirro-Reaktion ergab unter 137 Seren von Gesunden und Kranken aller Art 60mal einen positiven Ausfall, und zwar vorzugsweise bei Lues, perniziöser Anämie, Wurmkranken und Schwangeren.

Auch die Ergebnisse, die Mazza und Cornejo, Miyara, Basso und Basso mitteilen, sind nicht geeignet, den Wert der Machado-Reaktion für die Diagnose zu unterstreichen.

Mazza und Cornejo fanden in Salta bei 3 Idioten die Machado-Reaktion bei mehrfachen Versuchen positiv (Wa.R. einmal schwach positiv) und bezeichnen diese Kranken als chronische Chagasfälle. Tierversuche und histologische Untersuchungen fielen allerdings negativ aus. Da zwei der Kranken eine erhebliche Eosinophilie hatten, vermutet Minning auf Grund seiner Ergebnisse nicht mit Unrecht, daß hier eine Wurminfektion vorgelegen haben könne und diese den positiven Ausfall verursacht habe.

Miyara berichtet über 39 Serumuntersuchungen aus einem Asyl in St. Luis. Davon waren 8 Seren Machado-positiv und gleichzeitig von diesen 5 Wa.R.-positiv. Es wurden die 3 Kranken untersucht, die nur eine positive Machado-Reaktion hatten. Histologisch (Deltamuskel) fanden sich keine Parasiten, eine Überimpfung von je 20 ccm Blut auf junge Hunde verlief ebenfalls negativ und die Elektrokardiogramme zeigten in 2 Fällen — 60jährige und 75jährige Frau! — nur geringe Abweichungen von der Norm. Eine Diagnose wird bei den Kranken vorsichtshalber nicht gestellt.

Aus einem Asyl für Bettler in Mendoza untersuchten Basso und Basso 72 von im ganzen 90 Seren. Unter diesen 72 Seren waren die Machado-Reaktion 11mal positiv. Gleichzeitig fielen die Wa.R. und die Kahn-Reaktion bei diesen Seren 9mal (darunter 2mal „fast negativ") und 6mal positiv aus. Nach 6 Monaten fand sich bei den gleichen 11 Seren 7mal ein positiver Ausfall der Machado-

Reaktion, 9mal eine positive Wa.R. und 4mal eine positive KAHN-Reaktion. Alle 11 Kranken wurden genau untersucht und erwiesen sich als mehr oder minder ausgeprägte kropfbehaftete oder taubstumme Idioten zwischen 11 und 64 Jahren Das Elektrokardiogramm zeigte in 4 Fällen eine leichte Abweichung, 4mal war es normal und in 3 Fällen konnte es nicht ausgeführt werden. Histologisch (Deltamuskel) ließen sich keine Parasiten nachweisen. Auch hier fand sich in 3 (4) Fällen eine Eosinophilie, die den Verdacht auf eine durch Wurminfektion bedingte, unspezifische Serumreaktion lenkt.

MAZZA weist darauf hin, daß auch bei Hautleishmaniose eine positive MACHADO-Reaktion vorkommt. Er hatte 5 Fälle, von denen 2 gut, 1 wenig und 2 noch nicht behandelt worden waren. Bei den letzten 3 Kranken war die Reaktion positiv. Die Wa.R. zeigte je 2mal einen schwach und einen stark positiven Ausfall.

Xenodiagnose.

Name	Alter	Zahl der Larven	Ergebnis	MACHADO-Reaktion
Marinho . . .	26?	6	negativ	positiv
Maria Merczs .	24	4	negativ	stark positiv
Petrolina . . .	40	4	negativ	negativ
Anna	22	4	negativ	stark positiv
Maria	12	5	negativ	stark positiv
Elpidio . . .	33	4	negativ	positiv
Vizente . . .	7	5	positiv	zweifelhaft
Theodora . . .	44	5	positiv	stark positiv

Er lehnt übrigens die Ergebnisse von MINNING, welcher der MACHADO-Reaktion keinen großen Wert beimißt, kurz mit dem Hinweis ab, daß diese Ergebnisse durch die mangelnde Spezifität der verwendeten Antigene bedingt seien. DIAS gibt obenstehende Gegenüberstellung von Xenodiagnose und MACHADO-Reaktion.

Nach seinen Erfahrungen hat sich die Xenodiagnose allen anderen Verfahren — Frischuntersuchungen, dicken Tropfen, Kultur, Überimpfung auf Tiere — überlegen gezeigt.

Im Hinblick auf die Beurteilung der Spezifität der Serumreaktion müssen wir uns Zurückhaltung auferlegen.

Im Gegensatz hierzu bewertet C. CHAGAS den Tierversuch und besonders die Serumreaktion sehr hoch. Nach künstlicher Infektion eines Krebskranken fand er am 10. Tage einen schwach-, am 17. Tage einen mittel- und am 26. Tage einen stark positiven Ausfall der Reaktion.

Nach ihm ist die Serumreaktion positiv in 79,5% der Allgemeinerkrankungen — 100% der nervösen Formen — 87% der Herzformen — 79% der mit Kropf verbundenen Erkrankungen — und 75% der mit Drüsenschwellungen einhergehenden Krankheitsfälle.

Zu diesen Untersuchungen ist zu bemerken, daß sie noch zu viel gegenseitige Widersprüche zeigen, die vielleicht in dem ungleichmäßigen Ausfall der Antigen ihre Ursache haben, und daß die MACHADO-GUERREIRO-*Reaktion vorläufig für den klinischen Betrieb nur eine beschränkte Anwendung finden kann, da sie für den Menschen nicht genügend spezifisch ist. Das läßt auch ihre Anwendung bei Massenuntersuchungen als untunlich erscheinen, denn es besteht durchaus die Möglichkeit, daß manche von den nur auf Grund einer positiven Serumreaktion angesprochenen „Chagasfälle" gar keine derartigen Erkrankungen sind.*

Da nach unseren bisherigen Kenntnissen Immunkörper (s. S. 448) im Serum bei der Chagaskrankheit sicher in recht geringer Anzahl, vielleicht kaum vorhanden

sind, so erscheint es uns ziemlich fraglich, ob man mit einer derartigen Antigen-Antikörperreaktion hier überhaupt wird brauchbare Ergebnisse erzielen können.

Einen *neuen und anscheinend zuverlässigeren Weg für die Antigenherstellung* beschreitet Kelser, und zwar insofern, als er von Trypanosomen*kulturen* ausgeht. Hierfür nimmt er einen etwas abgeänderten Nährboden von Bonacci.

Zu einem Kolben mit 500 ccm destilliertem Wasser kommen 25 g entwässertes „Bacto-Beef" (Difcolaboratorium, Detroit, Michigan). Wasserbad bei 55° für 1 Stunde. Anschließend Zusatz von 12,5 g „Bacto-Pepton" und 3,5 g NaCl. Wasserbad zum Kochen bringen, 5 Minuten kochen lassen, Flasche mehrfach umschwenken. Zweimal durch Watte zum Klären filtrieren. Neutralisieren mit n/1 NaOH und mit Lackmuspapier prüfen. Danach Flüssigkeit abmessen und 1% körnigen „Bacto-Agar" zusetzen. Nach Lösung des Agars, ohne zu filtrieren, in Röhrchen (je 5 ccm) oder in 50 ccm fassende Erlenmeyerkolben (je 10 ccm) geben. 30 Minuten bei 5 kg Druck sterilisieren. Aufheben im Kühlschrank.

Für Gebrauch Nährboden in kochendem Wasserbad lösen, dann bei 50 bis 55° halten. Zu jedem Röhrchen je 0,25 ccm sterile 1%ige Dextroselösung und frisch defibriniertes Meerschweinchenblut geben. Erlenmeyerkolben erhalten die doppelte Menge. Röhrchen schräg legen. Bei den Erlenmeyerkolben die kleine Menge Kondenswasser vergrößern durch Zugabe von höchstens 2 ccm einer Mischung aus einem Teil einer 1%igen Dextroselösung und zwei Teilen basische Peptonbrühe (s. oben) zu gleichen Teilen. Bei den Röhrchen ist dieser Zusatz nicht nötig. Bei großem Kondenswasserverlust kann man nach einigen Tagen 0,1 ccm dieser Mischung hinzufügen. Nährboden auf Zimmerwärme abkühlen lassen und sofort beimpfen. Röhrchen mit Gummikappe verschließen. Von den Röhrchen überimpft man zweckmäßig auf Erlenmeyerkolben. Die Entwicklung der Erreger ist sehr reichlich. Kulturen bei 24—30° stehenlassen und vor Licht schützen. Überimpfung geschieht zweckmäßig alle 10 Tage. Je Röhrchen 0,2 ccm defibriniertes trypanosomenhaltiges Blut einbringen.

Zur Antigenherstellung verwendet man zweckmäßig die Kulturen aus Erlenmeyerkolben, da sie 5—6mal mehr Trypanosomen enthalten als die Röhrchen.

Flüssigkeit aus den Kölbchen aufziehen, den Nährboden mit 1 ccm destillierten Wasser nachspülen, die restlichen Erreger aufsaugen und zur Aufschwemmung hinzutun. Halbe Stunde bei 4000 Umdrehungen abschleudern, Flüssigkeit abgießen, Bodensatz mit Kochsalzlösung versetzen, gründlich aufschütteln und erneut eine halbe Stunde bei 4000 Umdrehungen abschleudern. Die am Boden befindlichen Trypanosomen mit zwei Teilen einer 50%igen Glycerinlösung in 0,85%iger NaCl-Lösung versetzen und im Kühlschrank aufheben. Das Antigen hält sich etwa einen Monat, allerdings sinkt der Titer etwas ab. Bei Verwendung wird es 1 : 20 bis 25 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Die Reaktion selbst wird folgendermaßen ausgeführt.

Für jedes Serum verwendet Verfasser 20 Röhrchen in zwei Reihen zu je 10 Röhrchen.

1. Reihe 1 und 2 je Röhrchen 0,5 ccm NaCl-Lösung.
2. Reihe 1. In Röhrchen 1—9 je 0,1 ccm positives Serum.
   Reihe 2. In Röhrchen 1—9 je 0,1 ccm negatives Serum.
3. Inaktivieren $^1/_2$ Stunde bei 57,5°.
4. Reihe 1. Röhrchen 1—8 erhalten Antigen verdünnt 1 : 20 bis 25 in folgenden Mengen: 0,025, 0,05, 0,075, 0,1, 0,15, 0,20, 0,25 ccm.
   Reihe 2. Röhrchen 1—8 erhalten die doppelte Menge *Antigen*.
5. Die beiden Röhrchen 9 dienen als Kontrolle (Serum + hämolytisches System).
   Das 10. Röhrchen in der 1. Reihe ist Kontrolle für das hämolytische System (Komplement, hämolytische Amboceptoren und gewaschene Schafblutkörperchen).
   Das 10. Röhrchen der 2. Reihe ist Antigenkontrolle (hämolytisches System + Antigen).
6. Zufügen von $1^1/_2$ Komplementdosen, die in 0,1 ccm Serum + NaCl-Lösung enthalten sein müssen.

7. Eine halbe Stunde Wasserbad bei 37°.
8. Hinzufügen von hämolytischem Amboceptor 0,1 ccm (2 lösende Einheiten) und 0,1 ccm einer 5%igen Schafblutkörperchenaufschwemmung.
9. Wie 7.
10. Ablesen.

Für das hämolytische System wird ein mit Glycerin hergestellter Amboceptor verwendet.

Bei laufenden Untersuchungen werden 3 oder 2 Röhrchen gebraucht, von denen das Kontrollröhrchen 0,1 ccm enthält, die beiden anderen erhalten je 0,1 bzw. 0,05 ccm. Zur Verwendung gelangen $1^1/_2$—2 Antigen-, $1^1/_2$ Komplement- und 2 Amboceptoreinheiten.

Bisher sind mit dieser Reaktion 400 Blutuntersuchungen ausgeführt worden, die bei Chagaskrankheit des Menschen oder niederer Tiere alle positiv ausfielen. Unspezifische Hemmungen fanden sich weder bei luischen Seren noch bei zwei Seren von Meerschweinchen, die mit Trypanosoma equiperdum infiziert waren.

Somit bedeutet die Verwendung von Trypanosomen als Antigen tatsächlich einen Fortschritt und es ist denkbar, daß die bisherigen häufig unspezifischen Ergebnisse der Komplementbindungsreaktion weitgehend durch die so stark im Antigen vertretenen Stoffe (Lipoide u. a. ?) sonstiger Organe (Milz, Herz, Muskulatur) bedingt worden sind.

Werden die Ergebnisse von Kelser *von anderer Seite bestätigt, so ist mit der Verwendung solcher konzentrierter Trypanosomenantigene eine wesentliche Verbesserung der serologischen Diagnostik geschaffen. Hierbei wird es sich wahrscheinlich um eine echte Antigen-Antikörperreaktion handeln.*

Voraussage.

Die Prognose wird von den Autoren, die Fälle aus Guatemala, Venezuela und teilweise Argentinien beobachteten, im allgemeinen als günstig hingestellt. Die Erkrankungen verlaufen sehr oft gutartig. Bisher sind nur einige Todesfälle bei Kindern aus Panamá berichtet. Reichenow, der Fälle in Guatemala bei Kindern sah, meint, daß die Infektion allmählich erlischt. Erwachsene sind in diesen Landstrichen verhältnismäßig widerstandsfähig gegen die Infektion. — In anderen Gegenden, Argentinien, Panamá und vorzugsweise Brasilien ruft dagegen der Befall mit Tryp. cruzi Krankheitsbilder wechselnder Schwere hervor. So gibt C. Chagas in Brasilien die Sterblichkeit mit 50% an. In akuten Fällen tritt der Tod meist durch Encephalomyelitis ein. Im chronischen Stadium kann die Erkrankung gefährlich werden infolge akuter Verschlimmerung durch plötzliche Herzlähmungen. Diese Zustände trifft man meist bei Erwachsenen an (s. S. 378). Inwieweit eine klinische Heilung eintritt, und ob man überhaupt von etwas Derartigem sprechen kann, läßt sich bis heute noch nicht übersehen.

Behandlung.

Mayer und Rocha-Lima unternahmen Versuche mit Chinin, Trypanrot, Salvarsan, Tartarus stibiatus, Fuchsin, Jodkali und Sublimat. Alle Präparate waren ohne wesentlichen Einfluß auf die Trypanosomen. Nur mit Trypasafrol (Abkömmling des Trypanrot) ließ sich bei wochenlanger Behandlung die Infektion zurückhalten. — Versuche von Nauck, Collier, Kudicke und Blanco mit Cedrin, Trypaflavin, Arsen, Arsen-Pyridin (BR 34a) und Salvarsan sind ohne

Erfolg gewesen. Sie konnten im günstigsten Falle einen protrahierten Verlauf der Krankheit erzielen. — Auch Bayer „205" ist unwirksam bei der Chagaskrankheit.

STEIN machte Tierversuche mit zahlreichen Mitteln und berichtet:

R (141) (Bismuto-α-α'-dithio-pyridin-γ-carbonsaures Kalium). Das Präparat R 1220 Wismutpräparat und Bismuto-Yatren A verlängern bei Frühbehandlung den Infektionsverlauf. — Bi-5-Pallizid vermag bei gewöhnlicher subcutaner Behandlung nur einen protrahierten Verlauf zu erzielen. — Ra-E-Diasporal (Dr. KLOPFER, Dresden, Isotropengemisch Wismut und Radium) ist bei subcutaner Verabreichung unwirksam.

Bei Spätbehandlung sind alle Wismutpräparate erfolglos. Atebrin allein hat auf die Parasiten keinen wesentlichen Einfluß.

Atebrin vermag aber in Kombination mit R 1220, einem Wismutpräparat, im Sinne einer chemotherapeutischen Aktivierung einen verlängerten Verlauf der Infektion zu erzielen.

Prontosil wirkt anscheinend bei der weißen Maus im gleichen Sinn (RUGE).

Nach FEIJRO *entfaltet* ***Atebrin*** *vielleicht eine gewisse Wirkung auf das Reticuloendothel, das durch es aktiviert wird. Auch glaubt er, von Thyroxin Erfolge gesehen zu haben, so daß er die Behandlung mit Atebrin und Thyroxin weiter erproben will.*

Ein spezifisch wirksames Mittel gegen die Chagaskrankheit hat man bisher noch nicht gefunden.

Bisher sind bemerkenswerterweise weder beim Menschen noch im Tierversuch Versuche unternommen worden, die Infektion durch unspezifische Behandlung zu beeinflussen und damit gleichzeitig die Immunisierungsvorgänge im Körper zu steigern. Es erscheint indessen der Mühe wert, zunächst am Tier festzustellen, ob sich mit der von W. WEICHARDT auf eine sichere wissenschaftliche Grundlage gestellten Reizbehandlung durch Eiweißstoffe, kolloidale Metalle od. dgl. ein verstärktes Auftreten von spezifischen Immunkörper nachweisen läßt. Möglicherweise hat eine, dann auch einsetzende — spezifische — Behandlung mit Bayer 205 oder anderen Mitteln, z. B. Atebrin doch einen gewissen Erfolg.

Vorbeugung. Vorbeugend kann man nur gegen die Wanzen selbst etwas tun. Praktisch ist dies aber sicher undurchführbar, da sie sich immer wieder in den Hütten der Eingeborenen ansiedeln. Man müßte eine andere Bauart der Wohnungen einführen, in denen sich keine Spalten und Risse als Schlupfwinkel der Wanzen bilden. Ferner sind Hunde und Katzen einer ständigen Aufsicht zu unterziehen. Außerdem betont C. CHAGAS die Notwendigkeit der unbedingten Vernichtung des Gürteltieres in der Nähe menschlicher Ansiedlungen, das als größte Virusherberge angesprochen werden muß.

Ursache (Erreger).

Erreger. Trypanosoma cruzi; die Trypanosomen haben einen spindelförmigen spitz zulaufenden Plasmaleib, einen eiförmigen Kern, einen nicht ganz am Ende sitzenden *Blepharoplasten* und eine undulierende Membran mit Geißel und Randfaden.

Durch Untersuchungen von E. VILLELA ist das Vorkommen eines *neurotropen* Stammes von Tryp. cruzi erwiesen, der virulenter ist als die anderen Trypanosomenarten. Dieser Stamm wurde unmittelbar vom Gürteltier gewonnen. Bei Übertragung auf junge Hunde und auch bei weiteren Passagen traten Lähmungserscheinungen auf. Der neutrope Stamm hat die Neigung,

sich im Zentralnervensystem anzusiedeln, wodurch schwere Veränderungen in Erscheinung treten.

In letzter Zeit hat sich HOARE kritisch mit der Einteilung der Trypanosomen und insbesondere der Lewisi-Gruppe befaßt, zu der auch das Tryp. cruzi gehört. Er gibt folgende Aufteilung an:

Familie Trypanosomidae, Genera Trypanosoma.

HOARE teilt sie nach ihrem biologischen und morphologischen Verhalten in zwei Gruppen.

Begriffsbestimmung. Flagellaten, die im Laufe ihrer Entwicklung im Wirbeltier und im wirbellosen Wirtstier den Entwicklungsgang als Leishmanien, Leptomonaden, Crithidien und Trypanosomen durchmachen und damit die höchste Formenmannigfaltigkeit innerhalb der Familie erreichen.

Gruppe A. Aussehen der Trypanosomen im Wirtswirbeltier. Der Kinetonucleus liegt nicht am Ende. Hinterende ausgezogen und zugespitzt. Typische Teilung im Leishmania- und Crithidiastadium (ausnahmsweise im Trypanosomenstadium).

Biologische Eigentümlichkeiten. Unterbrochene Vermehrung im Wirtswirbeltier. Cyclische Entwicklung im Zwischenwirt: infektiöse Formen (metacyclische Trypanosomen) im Enddarm (hintere Station) Übertragung durch Verunreinigung (Kot). Trypanosomen nur leicht oder gar nicht pathogen. Leicht zu züchten.

Lewisi-Gruppe. Fortpflanzung durch gleichmäßige Zweiteilung im Crithidiastadium: Tryp. pipistrelli (= Tryp. vespertilionis ?).

Fortpflanzung zunächst durch gleichmäßige vielfache Teilung, später durch Zweiteilung im Crithidiastadium: Tryp. rabinowitschi (= Tryp. criceti).

Fortpflanzung zunächst durch vielfache ungleichmäßige Spaltung und später durch Zweiteilung im Crithidiastadium (gelegentlich auch Teilung im Trypanosomenstadium). Tryp. lewisi, Tryp. duttoni, Tryp. primatum ?

Fortpflanzung zunächst durch Zweiteilung im Leishmaniastadium und später im Crithidiastadium (gelegentlich Teilung im Trypanosomenstadium). *Tryp. cruzi*, Tryp. theileri ?

Trypanosomen, deren Fortpflanzungsvorgänge noch ungenügend bekannt sind: Tryp. melophagus, Tryp. theodori, verschiedene andere Trypanosomen von Nagetieren, Insektenfressern, Fleischfressern usw.

Gruppe B. Aussehen der Trypanosomen im Wirtswirbeltier. Kinetonucleus am Ende oder dicht am Ende. Körperende abgerundet. Typische Teilung im Trypanosomenstadium.

Biologische Eigentümlichkeiten. Dauernde Vermehrung im Wirtswirbeltier. Cyclische Entwicklung im Zwischenwirt, infektiöse Formen (metacyclische Trypanosomen) in der Proboscis oder den Speicheldrüsen (vordere Station). (Nur bei der Evansi-Gruppe besteht keine cyclische Entwicklung.)

Übertragung durch Einimpfung (Biß) (Ausnahme Tryp. equiperdum).

Trypanosomen pathogen, nicht leicht zu züchten.

Evansi-Gruppe: Tryp. evansi, Tryp. equinum, Tryp. equiperdum usw.

Vivax-Gruppe: Tryp. vivax, Tryp. caprae, Tryp. uniforme.

Congolense-Gruppe: Tryp. congolense, Tryp. simiae.

Brucei-Gruppe: Tryp. brucei, Tryp. rhodesiense, Tryp. gambiense.

Damit gehört also Tryp. cruzi in die Lewisi-Gruppe zu den Trypanosomen, die sich zunächst durch Zweiteilung im Leishmaniastadium und später im Crithidiastadium vermehren.

HOARE stellt den Erreger der Chagaskrankheit auf Grund seiner morphologischen Eigenschaften in die Gruppe der Trypanosomen. Das einzige, was zu dieser Gruppe nicht paßt, ist die Art seiner Vermehrung. Da aber auch bei anderen Trypanosomen der Teilungsvorgang beträchtliche Abweichungen zeigt, *erscheint es nicht gerechtfertigt, ein eignes Genus aufzumachen,* da man sonst gezwungen wäre, das gleiche auch für andere Trypanosomen vorzunehmen.

CHAGAS hat auch zuerst auf Grund des morphologischen Bildes im Blut den Erreger Tryp. cruzi benannt. Später taufte er ihn wegen seines Verhaltens im Gewebe und im Überträger um in Schizotrypanum cruzi.

Neuerdings hat auch wieder DIAS ausführlich zur Frage der Namensgebung Stellung genommen und will den Erreger als besonderes Genus betrachtet wissen unter dem Namen *Schizotrypanum*. Als Gründe hierfür führt er an den intracellulären Sitz des Parasiten im Gewebe des Wirtswirbeltieres während seiner Teilung und das ausschließliche Vorkommen eines Leishmaniastadiums. Er ist der Ansicht, daß der Erreger ein Zwischending ist zwischen den Leishmanien und den Trypanosomen. Die letzte Bezeichnung ist seiner Auffassung nach für Flagellaten vorgesehen, die sich im Blut während ihres Trypanosomenstadiums vermehren.

Auf Grund der von HOARE *vorgebrachten Argumente erscheint es indessen zweckmäßig, den ursprünglichen Namen Trypanosoma cruzi beizubehalten.*

Die folgende Gegenüberstellung zeigt kurz die Hauptzüge der menschenpathogenen Trypanosomen und Leishmanien.

Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi (CHAGAS 1908).

Vorkommen. Bisher ist die Chagaskrankheit beim Menschen nur in Mittel- und Südamerika nachgewiesen. Sonst wurden die Erreger nur mit Sicherheit bei Affen aus Niederländisch-Indien festgestellt. Das Hinterende ist scharf zugespitzt. Der Blepharoplast ist sehr groß und von kugeliger oder eiförmiger Gestalt. Er liegt dicht am Hinterende. Eine wenig ausgeprägte undulierende Membran ist vorhanden. Der eiförmige, aufgelockerte Kern sitzt ungefähr in der Mitte, meist etwas mehr zu dem vorderen Ende. Die Länge des Trypanosoms beträgt 15—20 μ. Man unterscheidet lange schlanke Formen und breite kurze Formen. Das Tryp. cruzi zeichnet sich durch besonders lebhafte Bewegungen aus. Es vermehrt sich nicht im Blut, sondern in den Geweben.

Verhalten im Blut. Im Blut beobachtet man nur die fertigen Trypanosomenformen. Sie befinden sich stets frei beweglich im Blutstrom. Bei der akuten Infektion im Blut kann man sie nachweisen. Im chronischen Zustand der Infektion dagegen selten. Sie teilen sich nicht im Blut.

Verhalten im Gewebe. In den Gewebszellen kommt es zur multiplen Teilung der Parasiten, die zu einer Anhäufung von Leishmaniaformen führt. Der Parasitenhaufen ist von einer Membran umgeben. In diesen Cysten teilen sich die Parasiten fortgesetzt, nehmen alle nach einer gewissen Zeit fast gleichzeitig Trypanosomenform an und überschwemmen dann das Blut. Man beobachtet die Parasiten besonders häufig in der quergestreiften Muskulatur, in der Herzmuskulatur und im reticuloendothelialen System; neurotrope Stämme im Zentralnervensystem. Aber auch in vielen anderen Organen lassen sie sich nachweisen (s. Pathologie).

Verhalten in der Kultur. Man kann das Tryp. cruzi leicht in allen für diese Trypanosomenart gebräuchlichen Nährböden züchten. Sie vermehren sich rasch in der Crithidiaform. Nach 2—3 Wochen treten zwischen den Crithidien wieder die ersten typischen Trypanosomenformen auf. In 5—6 Wochen alten Kulturen überwiegen die Trypanosomenformen. Die Kulturen sind infektiös.

Menschenpathogenität. Schwankender Verlauf der Erkrankung. Anscheinend oft gutartig.

Tierpathogenität. Eine natürliche Infektion mit Tryp. cruzi kommt bei folgenden Tieren vor: Affen (Cynomolgus. Macacus.), Hunden, Katzen, Opossum, Gürteltier, Eichhörnchen (bisher einmal beobachtet) und bei Fledermäusen. In den meisten Fällen erliegen die Tiere nicht der Infektion.

Experimentelle Infektionen sind gelungen bei: Affen, Meerschweinchen, weißen Ratten, weißen Mäusen, Kaninchen, Hunden und bei Fledermäusen (s. S. 398).

Überträger. Der Hauptüberträger ist Triatoma megista, eine kosmopolitische Wanze der Subtropen. Cyclische Entwicklung im Zwischenwirt.

Art der Übertragung. Beim Blutsaugen setzt die Wanze den crithidiahaltigen Kot ab, der entweder auf die Schleimhäute verschmiert oder in die aufgekratzte Haut eingebracht wird.

Trypanosoma gambiense (Bruce 1903).

Vorkommen. Ausschließlich das tropische Afrika ist befallen.

Morphologie. Das Hinterende ist stumpf oder ein wenig zugespitzt. Der kleine Blepharoplast, von kreisrunder oder schwach ovaler Gestalt liegt in der Mitte des Plasmaleibs. Runder oder eiförmiger großer Zellkern liegt meist in der Mitte, doch gibt es auch sog. Kernhinterendformen. Die Geißel verläuft in stark geschwungener Wellenlinie. Die undulierende Membran ist deutlich ausgeprägt. Mäßig starke Beweglichkeit. Die Größe ist sehr unterschiedlich: breite kurze Form 14—20 μ, lange schlanke Form 23—33 μ. Die Vermehrung erfolgt im Blut durch Zweiteilung. Infolge sehr schneller Teilung des Kernes kommt es auch zu Formen mit 6—8 Kernen und 3—4 Geißeln (Rosettenformen).

Verhalten im Blut. Im Blut sind die Parasiten nicht sehr zahlreich. Die Blutinfektion verläuft in Schüben. Haben sich die Trypanosomen eine Zeitlang im Blut vermehrt, so reagiert der Körper durch Antikörperbildung. Die Mehrzahl der Flagellaten wird aufgelöst, während sich die übriggebliebenen weiter vermehren. Später dringen die Trypanosomen in die Lymphbahnen und in den Liquor cerebrospinalis ein, in dem sie sich, unter Bildung zahlreicher Teilungsformen, lebhaft vermehren.

Verhalten im Gewebe. In der weißen — sehr selten in der grauen — Substanz des Gehirns hat man körnige Gebilde gefunden, die als Reste von Tryp. gamb. gedeutet wurden. In den Lymphdrüsen und in der Milz findet man die Trypanosomen intercellulär gelegen. Durch Zerreißen der Gefäße können die Trypanosomen auch in das lebende Gewebe dringen.

Verhalten in der Kultur. Das Tryp. gamb. läßt sich mit einiger Schwierigkeit auf Menschen- oder Affenblutnährböden züchten. Der Erreger teilt sich gewöhnlich durch Zweiteilung; nur hin und wieder beobachtet man multiple Teilung. Es entstehen dann sehr schlanke Formen, wie im Darm der Glossinen. Niemals aber kommt es zur Entwicklung von Crithidiaformen wie in den Speicheldrüsen der Insekten. Daher kann man Tiere nicht mit der Kulturflüssigkeit infizieren.

Menschenpathogenität. Meist sehr pathogen, die Erkrankung führt häufig zum Tode.

Tierpathogenität. Welche Rolle die wilden Tiere für die Infektion spielen, ist noch nicht völlig klar. Wahrscheinlich ist sie von untergeordneter Bedeutung. Experimentelle Infektion gelingt bei allen Affenarten außer Pavianen. Hunde und Katzen erkranken schwer und sterben nach einiger Zeit. Bei Ratten, Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen kommt es zu einer chronischen Infektion. Rinder, Schafe, Ziegen und Antilopenarten können nur schwach infiziert werden, und die Infektion erlischt von selber.

Überträger. Es kommen meist in Betracht: Glossina palpalis, morsitans und swynnertoni. Cyclische Entwicklung im Zwischenwirt.

Art der Übertragung. Sie erfolgt durch Stich der Fliege. Oft findet sich eine Art Primäraffekt, in dem sich die Erreger nachweisen lassen.

Leishmania donovani (Leishman, Donovan 1903), L. tropica (Borowski 1898, Wright 1903), L. brasiliensis (Lindenberg, gleichzeitig Carini und Paranos 1909).

Vorkommen. In der alten Welt finden sich Kala-Azar und Orientbeule, in der neuen Welt (Mittel- und Südamerika) Schleimhautleishmaniosen.

Morphologie. Es ist ein kleines rundliches oder ovales Gebilde. Im Plasma liegen ein großer runder Kern und ein runder, ovaler oder auch stäbchenförmiger Körper, der Blepharoplast. Der Durchmesser der Leishmanien mißt 2—4 μ. Die Teilungsstadien weisen etwa die doppelte Größe auf. Undulierende Membran sowie Geißel fehlen bei den am Menschen beobachteten Formen (4—5 μ Durchmesser).

Verhalten im Blut. Im Blut kommen die Leishmanien nur sehr selten vor. Sie liegen dann meist in den Monocyten, die vermehrt sind oder finden sich im strömenden Blut. Niemals zeigen sich die Leishmanien in den roten Blutkörperchen.

Verhalten im Gewebe. Leishmanien lagern sich hauptsächlich in den Zellen des reticuloendothelialen Systems ab und vermehren sich dort durch Zweiteilung. Hin und wieder kann man auch eine Geißelwurzel nachweisen. Am zahlreichsten kommen die Parasiten in der Milz, in der Leber und im Knochenmark vor. Ferner findet man sie in den Lymphdrüsen, in den Mesenterialganglien und in den Endothelien der Gefäße und in der Haut (Orientbeule). Auch Mischformen beider Erkrankungen kommen vor. Bei den amerikanischen Leishmanien handelt es sich um einen bevorzugten Befall der Schleimhaut.

Verhalten in der Kultur. Sie lassen sich leicht auf N-N-N-Agar züchten. Sie verwandeln sich dort in Flagellaten vom Typus der Leptomonas. Die einzelnen Leishmanienarten lassen sich an ihrer verschiedenen Wuchsform unterscheiden.

Menschenpathogenität. Die Infektion mit L. donovani führt meist zum Tode, dagegen sind bei Erkrankung mit L. tropica keine Todesfälle beobachtet worden. L. brasiliensis nimmt eine Mittelstellung ein.

Tierpathogenität. Die natürliche Infektion kommt am häufigsten bei Hunden vor; einmal ist sie auch bei einer Katze beobachtet. Durch Organaufschwemmung und durch Kulturmaterial kann man Affen, Hunde, Mäuse, chinesische und europäische Hamster leicht infizieren. Die Infektion ist aber oft nur schwach und erlischt von selber.

Überträger. Phlebotomus argentipes, perniciosus, major u. a. sind die bisher als mutmaßliche Überträger angesprochenen und ermittelten Insekten. Bei Hunden kommen auch Zecken in Frage. Cyclische (?) Entwicklung im Zwischenwirt.

Art der Übertragung. Sie erfolgt beim Menschen durch Stich, ebenso lassen sich beim Versuchstier (Hamster) gelegentlich Infektionen erzielen. Das gleiche ist auch durch Verfütterung (L. donovani) infizierter Phlebotomen möglich.

Wie aus der Gegenüberstellung hervorgeht, erfolgt die Vermehrung von Tryp. cruzi im Gewebe entweder in den Zellen oder zwischen den Zellen. Erst die fertigen Endformen erscheinen als Trypanosomen im peripherischen Blut. Teilungsformen kommen im Gegensatz zur afrikanischen Trypanosomenerkrankung nur ausnahmsweise vor.

Über die Art der Vermehrung herrschten bis vor einigen Jahren noch verschiedene Meinungen.

Nach den ersten Angaben von C. Chagas befinden sich kleine Trypanosomen in den Speicheldrüsen der Wanzen. Durch Stich gelangen sie in die Blutbahn und von dort in die Lungencapillaren des Menschen. Hier runden sie sich ab, d. h. unter Verlust ihrer Geißel legen sie sich zusammen und verschmelzen zu eiförmigen Gebilden. Der Kern teilt sich, und es bilden sich acht Teilungsformen — also ähnlich wie bei der Malaria quartana — die sich zu Merozoiten entwickeln (Schizogonie). Diese Merozoiten werden frei und dringen in die roten Blutkörperchen ein. Dort sollen sie sich nach seinen Beobachtungen zu regelrechten Trypanosomen auswachsen und aus den Blutkörperchen in das Blutplasma übertreten.

Ferner gibt C. Chagas an, er habe im peripherischen Blut im frischen Zustand zwei Erregerformen gesehen — und zwar die eine Art mit ovalem Kern, umfangreichem Blepharoplasten und langsamen, schlangenartigen Bewegungen. Die andere Art ist schlank, dünn, hat wenig Plasma, besitzt einen länglichen Kern und einen kleinen Blepharoplasten. Charakteristisch für die letzte Form ist die beträchtliche Lebhaftigkeit der periodisch und häufig nur in der gleichen Richtung ausgeführten Bewegungen. Diese vor Jahren gemachten Beobachtungen glaubt C. Chagas in einer neueren Arbeit wieder bestätigen zu können. Die breiten Trypanosomen sieht er als weibliche, die schlanken als männliche Geißeltiere an.

Diese Auffassung läßt sich aber auch im Hinblick auf die Befunde bei der afrikanischen Schlafkrankheit — um nur bei den menschenpathogenen Trypanosomen zu bleiben — nicht mehr aufrechterhalten. Auch von anderer Seite sind die Befunde von C. Chagas bisher nirgends bestätigt worden.

Später stellte sich dann außerdem heraus, daß die angebliche Vermehrung der Parasiten durch Schizogonie auf einer Mischinfektion durch andere Mikroorganismen beruht, und zwar ist es Pneumocystis carinii. Ebenso ist C. Chagas

einer Täuschung zum Opfer gefallen, wenn er vom Eindringen der Parasiten in die roten Blutkörperchen spricht. Die Parasiten waren den Blutkörperchen wohl auf- oder angelagert.

Eine andere Art der Vermehrung wurde 1910 von HARTMANN, etwas später auch von C. CHAGAS und VIANNA im Meerschweinchen beobachtet, und zwar eine intracelluläre, vielfach wiederholte Zweiteilung, die zu einer Anhäufung der Parasiten führt. Die intracellulären Parasiten haben zunächst Leishmaniaform und werden von einer Membran begrenzt. In diesen cystenähnlichen Gebilden verwandeln sich die Parasiten unter fortgesetzter Teilung in Trypanosomen.

Die „männlichen" und „weiblichen" Trypanosomen von C. CHAGAS betrachtet man jetzt als junge und ältere Formen. Nach übereinstimmenden Beobachtungen sieht man bei der künstlich gesetzten Infektion zuerst stets schlanke, erst später breite Formen. Crithidiaähnliche Gebilde und Entartungsformen sowie Teilungsformen kommen ausnahmsweise einmal im strömenden Blut vor, niemals dagegen Leishmanien. So beobachtete MAZZA Formen mit 2 Geißeln und 2 Blepharoplasten. Er hält sie für zwei nicht ganz ausgereifte aus Cysten stammende Trypanosomen.

DIAS und E. CHAGAS sind der Ansicht, das Bestehen einer *Blutform* nachgewiesen zu haben, d. h. sie glauben, daß sich ein Teil der Erreger erst eine Zeitlang, also mindestens einige Tage im kreisenden Blut aufhält, ehe er ins Gewebe eindringt.

Der erste Forscher impfte weiße Mäuse mit Tryp. cruzi und konnte feststellen, daß die Parasiten bereits nach einigen Stunden im Blut nachzuweisen sind und daß ihre Zahl während der ersten 4 Tage ungefähr gleich hoch bleibt. Dann erfolgte ein plötzlicher Anstieg. Dieser ist bedingt durch das Auswandern der inzwischen im Gewebe ausgebildeten Parasiten. Die Entwicklungsdauer beträgt also etwa 5 Tage. (Eindringen ins Gewebe, Umwandlung in Leishmaniaformen, Übergang unter fortgesetzter Zweiteilung in Crithidiaformen und von da in Trypanosomen, Übertritt in die Blutbahn.)

Die Entwicklung im Gewebe ist grundsätzlich die gleiche wie im Darm der Wanze (s. S. 376). Das Crithidiastadium ist verhältnismäßig kurz, und unmittelbar daran anschließend treten die Tyrpanosomenformen in Erscheinung.

Je nach der Art der Einverleibung geht die Ansiedlung der Parasiten vor sich. Bei Einspritzung unter die Haut bleiben manche Erreger dort liegen und dringen sofort in das umgebende Gewebe ein, der Rest kommt in die Blutbahn und befällt von dort irgendwelche Organe. Bei Einführung in die Bauchhöhle gehen die Erreger schubweise in das Blut oder das Gewebe, z. B. findet man sie im Blute der weißen Maus schon 40 Minuten nach der subcutanen Einspritzung und 165 Minuten nach der Einführung in die Bauchhöhle.

Beide Formen — die schlanke und die breite — sind infektiös. Das gilt besonders von der ersten Art. Man kann diese auch als „metacyclische" Trypanosomen bezeichnen, da sie den aus den Entleerungen der Wanze stammenden Erregern sehr ähnlich sind (s. S. 376, Überträger), während man die zweite Form als „Blutform" anspricht. Denn die langen und breiten Formen bleiben einige Tage im Blut, sie teilen sich nicht, ebensowenig wandern sie ins Gewebe ein

Es fragt sich aber, ob tatsächlich eine besondere Parasitenart vorliegt. Wahrscheinlicher ist es, daß ein Teil der metacyclischen Parasiten das Gewebe nicht

erreicht und sich dann im Laufe der Tage zu der breiten Form auswächst und schließlich entartet, so daß man im Blute Vorstufen von crithidia- und sogar auch leishmaniaähnlichen Parasiten antrifft.

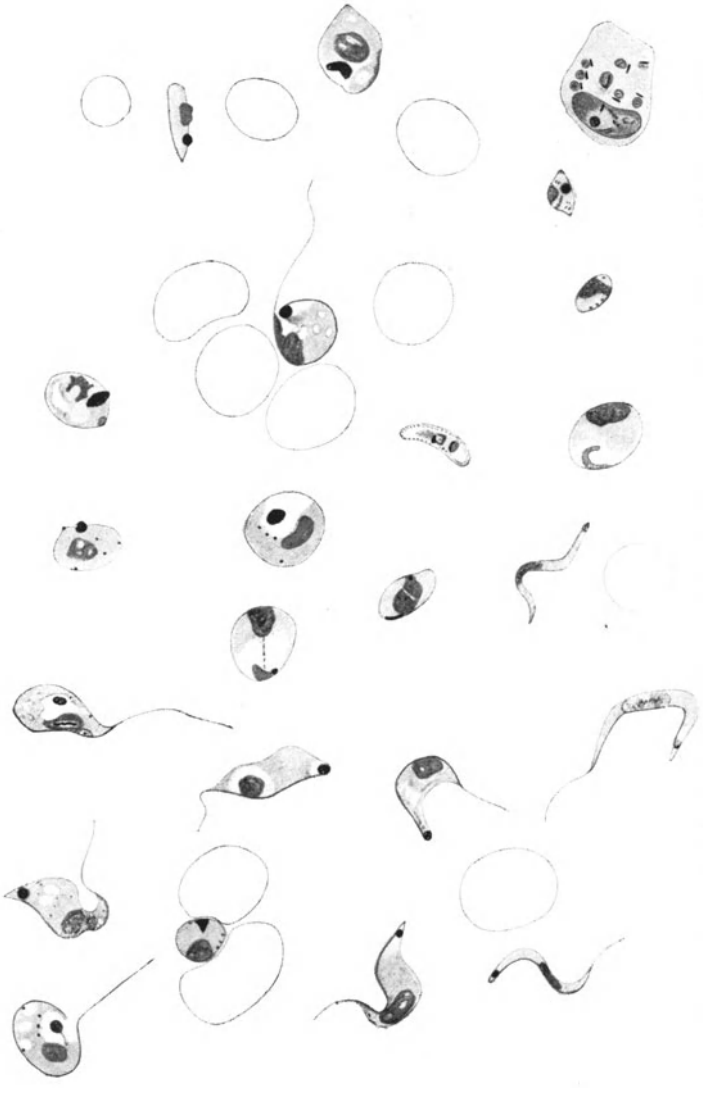


Abb. 3. Schlanke, breite Übergangs- und Leishmaniaformen an T. cruzi (Menschenstamm). Bauchhöhlenexsudat, Maus. Vergr. 1200mal. (Gezeichnet von H. Ruge.) Letztes Bild rechts unten: Mit Leishmaniaformen befallen. Reticulo-Endothelzelle. 950fach vergr.

Verwendet man dagegen Ausscheidungen von infizierten Wanzen, in denen metacyclische — d. h. Trypanosomen, die eine echte Entwicklung in der Wanze durchgemacht haben — Erreger vorhanden sind, so kommen Parasiten im Blut bei mikroskopischer Untersuchung nicht vor dem 11. Tage zum Vorschein.

Dagegen finden sich die Erreger bei Anwendung der Xenodiagnose wesentlich eher im Blut, wie die zusammengedrängte Übersicht aus vier Einzelversuchen von Dias zeigt.

Übersicht.

Versuch	Zeit nach der Überimpfung	Zahl der angesetzten Larven	Zerlegung der Larven nach Tagen	Ergebnisse	Bemerkungen
1	1.—3. Tag	22	14—21	alle neg.	Meerschweinchen unter die Haut mit einer kleinen Menge Ausscheidung von T. megista geimpft. An der Impfstelle Larven angesetzt.
	4. Tag	7	24 und 39	1 positiv	
	5. Tag	6	23 und 38	3 positiv	
2	$^1/_2$ Stunde bis 5 Tage	55	33—39	negativ	Meerschweinchen durch die rasierte Haut mit einigen Tropfen Ausscheidung von T. megista infiziert mit reichlichen Parasiten. Larven an der Impfstelle und entfernt von der Impfstelle angesetzt. Positiv an beiden Stellen.
	6. Tag	10	32	2 positiv	
	7. Tag	10	31	1 positiv	
3	1.—4. Tag	10	36—39	negativ	3—4 Tage alte Maus i.p. infiziert mit $^1/_4$ ccm reichlich parasitenhaltigen Entleerungen von T. megista. Tod am 4. Tag.
4	1.—5. Tag	Je 1 Larve	23—53	5 positiv	Hund, der von einem anderen Hund mit Tatústamm infiziert wurde. Tod nach 17 Tagen mit schwerer Infektion.

Diese Versuche erbringen den Beweis, daß die metacyclischen Formen erst nach einer gewissen Entwicklung, die sich etwa innerhalb von 5 Tagen vollzieht, für die Wanze infektiös werden (Versuch 1—3). Dagegen lassen sich anscheinend die Trypanosomen der initialen Blutphase, sog. „Blutformen", sofort auf die Wanze übertragen (Versuch 4) (s. S. 374).

Den gleichen Versuch mit infizierten Entleerungen von Panstrongylus megistus führte E. CHAGAS an einem Freiwilligen aus. Nach einem Anstieg der Körperwärme ließen sich Parasiten am 14. Tage durch Blutverimpfung auf Meerschweinchen nachweisen. Der unmittelbare Nachweis im Blut gelang erst am 19. Tag.

An dem gleichen Tage erhielt der Freiwillige 2,5 ccm stark infiziertes Hundeblut, das eine Fieberreaktion von 39° auslöste. 6 Stunden später fanden sich bereits schmale und breite Formen im Blut. Die Zahl der Parasiten blieb 3 Tage lang ziemlich gleichmäßig, verminderte sich dann schrittweise, bis am 8. Tage nur noch ein paar breite Formen festgestellt werden konnten.

In diesem Versuch sieht E. CHAGAS den Beweis für das Bestehen einer Blutform. Denn die Parasiten, welche 6 Stunden nach der 2. Impfung im Blut erschienen, können nicht aus dem Gewebe stammen, und zwar deshalb nicht, weil 1. die Zeit zwischen der Impfung und dem Auftreten der Parasiten zu kurz war — vgl. hierzu die Beobachtungen von DIAS — und 2. weil schmale und breite, d. h. verschiedene Parasitenformen im Blut vorkamen.

Daß die Parasiten bei der ersten Impfung zunächst nicht im peripherischen Blut ermittelt werden konnten, kann entweder an der zu geringen Zahl der einverleibten Erreger liegen, oder die metacyclischen Parasiten drangen sofort ins Gewebe ein, ohne zuerst im Blute zu kreisen.

Das schnelle Verschwinden der Erreger nach der zweiten Impfung läßt sich nach CHAGAS mit folgenden beiden Gründen erklären: einige Parasiten werden bereits in der Blutbahn zerstört, die anderen siedeln sich in verschiedenen

Geweben an. Die großen Formen, die man bis zuletzt feststellen kann, sind nicht zerstört worden und haben sich auch nicht im Gewebe angesiedelt.

Zusammenfassend ist zur Frage der Vermehrung und der Blutformen nach unseren augenblicklichen Kenntnissen folgendes zu sagen:

Die Untersuchungen zahlreicher Forscher (Mayer, Rocha-Lima, Vianna, Dias, E. Chagas) haben zur Genüge bewiesen, *daß es nur eine ungeschlechtliche Fortpflanzung der Parasiten im menschlichen Körper gibt.* C. Chagas wurde bei der Annahme einer geschlechtlichen Fortpflanzung im menschlichen Organismus das Opfer einer Täuschung.

Die Erreger bohren sich in die Zwischenräume der Zellen oder in die Zellen selbst ein, mit Vorliebe in die quergestreifte und die Herzmuskulatur, wandeln sich dort in Leishmaniaformen um, die unter vielfacher Zweiteilung in Crithidiaformen und dann in Trypanosomen übergehen. Diese verlassen die Gewebe, ein Teil befällt sofort neue Zellen, der andere Teil erscheint zunächst für eine Weile im Blut. Damit erklären sich auch die Befunde, daß man fast immer in dem einen Nest Leishmaniaformen, in den anderen Haufen dagegen junge Trypanosomen antrifft, die im Begriff sind, die Zellen zu verlassen.

Die „Blutformen" sind keine eigentlichen Blutformen, das beweisen unseres Erachtens die sorgfältigen Untersuchungen von Kofoid, Wood und McNeil (s. S. 443). Sie konnten nachweisen, daß nur Trypanosomen in der Lage sind, in das Embryonalgewebe einzuwandern und daß sich Crithidiaformen in der Kulturflüssigkeit halten und unter Teilung vermehren können. Man fand sie nur an Muskelzellen hängend, aber sie drangen anscheinend nicht in das Gewebe ein.

Es ist also wahrscheinlich, daß bei dem Versuch von E. Chagas ausschließlich die metacyclischen Formen in die Zellen eingewandert sind und sich die Zahl der restlichen Crithidiaformen mit vereinzelt übriggebliebenen metacyclischen Trypanosomen nur durch den Tierversuch nachweisen ließ.

Bei der 2. Blutimpfung genügte vermutlich der Shock der Temperaturerhöhung, um einen Teil der jungen Trypanosomen der 1. Einspritzung ausschwärmen zu lassen. Die jungen Formen aus dem Hundeblut befielen die Zellen, die breiten Formen blieben zurück und wurden im Präparat mit den jungen, eben im Blut erschienenen Formen der ersten Impfung nachgewiesen. Möglicherweise sind dann, wie auch E. Chagas annimmt, die einen (schlanken) Formen aus dem Hundeblut eingewandert und die breiteren Formen allmählich durch die inzwischen entstandenen trypanoziden Stoffe des Serums zum größten Teil zerstört worden oder von selbst abgestorben.

Die von E. Chagas ausgesprochene Vermutung, daß die metacyclischen Formen eher die Zellen befallen als die anderen Erreger, ist durch die Arbeiten von Kofoid, Wood und McNeil bestätigt worden.

Bei den Versuchen von Dias fehlen leider genaue Zählungen der Parasiten. Es ist wahrscheinlich auch hier anzunehmen, daß sich die schmalen Formen rasch ins Gewebe begeben haben und nach der in 5 Tagen erfolgten Umwandlung in vermehrter Menge wieder im Blut aufgetreten sind. Ein Unterschied zwischen breiten und schmalen Formen ist hier demnach nicht gemacht worden.

Wir sehen, daß wir zur endgültigen Klärung dieser Frage ebenfalls noch zahlreicher Untersuchungen bedürfen. Soweit sich die Lage heute übersehen läßt, gibt es anscheinend *keine eigentliche „Blutform"*. Vielmehr versuchen die ins Blut gelangten Erreger, möglichst rasch wieder ins Gewebe einzuwandern

und sich dort zu vermehren. *Ihr Aufenthalt im Blut ist nur vorübergehend und es bilden sich keine Dauerformen aus.* Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß man die breiten Formen als Degenerationsformen wird ansprechen müssen, denen aus irgendwelchen Gründen das Erreichen der (schützenden?) Zelle nicht mehr gelang und die nur noch eine Weile ihr Leben im Blutstrom fristen, bis sie vernichtet werden oder von selbst absterben. Ob hierbei trypanozide Antikörper eine Rolle spielen, erscheint fraglich, da es bisher nicht möglich war, junge Mäuse mit Rattenserum von Tieren, die eine Infektion überstanden hatten, gegen den Befall mit Tryp. cruzi zu schützen (s. S. 448, Immunität).

Ebensowenig ist der Streit entschieden, ob alle oder nur bestimmte Formen des Erregers ansteckend sind. E. CHAGAS und TORRES meinen, daß *alle* Stadien des Erregers hierzu in der Lage sind, h. d. Leishmania-, Crithidiaformen und die metacyclischen Trypanosomen, die Erreger aus dem Blut und aus der Kultur. Dagegen vertreten BRUMPT und DIAS die Auffassung, daß aus dem End- und Mitteldarm des Insektes nur die metacyclischen Formen hierzu imstande seien, von der Kultur kämen auch nur die ausgewachsenen Trypanosomen in Frage. Auch dieser Punkt bedarf noch der Klärung.

Das Tryp. cruzi ist ein an beide Wirte (Mensch, Wanze) gut angepaßter Parasit (s. S. 375, Überträger).

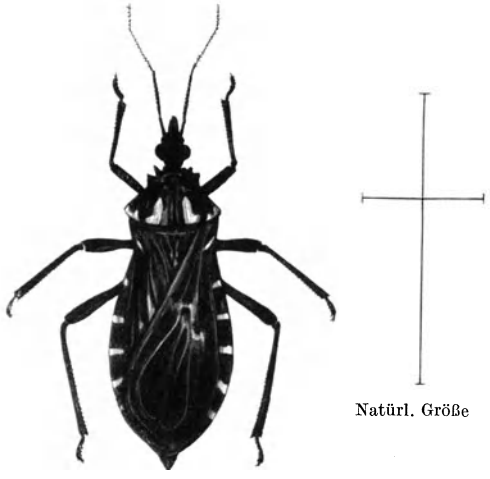


Abb. 4. Der Hauptüberträger in Brasilien (Triatoma megista). (Nach HARTMANN-SCHILLING. Aus MAYER: Exotische Krankheiten, 2. Aufl.)

Überträger.

Die übertragende Wanze ist eine Triatoma und gehört zu den Halbflüglern, und zwar in die Familie der *Reduviidae*, der Schreit- oder Raubwanzen. Sie und die Cimicidae (Hautwanzen) nebst einigen anderen Wanzenfamilien bilden die Ordnung der Gymnocerata (Landwanzen). Kleinere und schwächere Insekten überfallen sie und töten sie durch ihren Stich. Ein in Deutschland lebender Vertreter ist die Kotwanze, Reduvius personatus LINNÉ. Die Mehrzahl der Familienmitglieder ist Tropenbewohner und stellt die größten blutsaugenden Arten unter den Gliederfüßlern dar. Es sind schlanke, häufig bunt gefärbte Tiere, die sich im Larven- und Nymphenstadium durch Kriechen fortbewegen, im Imagostadium aber auch kurze Strecken fliegen können. Von den Triatomen sind bisher bereits über 9 Gattungen bekannt, von denen in Südamerika allein 47 Arten gefunden wurden (zum Teil nach MANTEUFEL und TAUTE).

Andere Insekten als Überträger sind in der Natur noch nicht beobachtet worden. So untersuchte DIAS in Lassance (Minas Geraes) in Hinblick auf die Tatsache, daß sich diese Insekten künstlich infizieren lassen (s. S. 439), zahlreiche Bettwanzen (Cimex lectularius), 10 Cherodon rupestris und 5 Rhipicephalus sanguineus, die zusammen mit infizierten Triatomen in den Hütten vorkamen, ohne Erfolg auf Trypanosomen.

Verhalten von Tryp. cruzi im Insekt.

Auch hier glaubte C. CHAGAS einen ungeschlechtlichen und einen geschlechtlichen Entwicklungsgang der Parasiten unterscheiden zu können. Und zwar meinte er, daß sich zwischen den männlichen und weiblichen Erregern (s. S. 370) eine Befruchtung im Mitteldarm des Insektes vollziehe. Er gibt einige Bilder von der angeblichen Befruchtung, die er aber selbst nirgends gesehen hat. Dann sollen vom Darm aus die Flagellaten durch die Leibeshöhle in die Speicheldrüsen eindringen und hier zu infektionstüchtigen Trypanosomen werden. Die hier entstehenden Trypanosomen sind schlank und sehr beweglich.

Von den späteren Untersuchern hat niemand die Angaben von C. CHAGAS bestätigen können. Allerdings vermochte DIAS (1922) die Trypanosomen in der Leibeshöhlenflüssigkeit (Hämolymphe) zur Entwicklung zu bringen, indessen mißlang ihm und allen anderen der Nachweis der Erreger in den Speicheldrüsen.

Inzwischen hat sich herausgestellt, daß die geschlechtliche Vermehrung nicht den Tatsachen entspricht, sondern daß im Darm der Triatoma nur eine ungeschlechtliche Vermehrung stattfindet. Vom Magen wandern die Trypanosomen in den Mitteldarm. Hier nehmen die Erreger eine eiförmige Leishmaniagestalt an: der Blepharoplast rückt an den Kern, die Geißel wird abgestoßen und der Zelleib rundet sich ab. Es erfolgt eine vielfache Zweiteilung, dann strecken sich diese neuen Formen bei ihrer weiteren Wanderung nach dem Enddarm, werden zu Crithidiaformen mit kurzer Geißel und bilden sich schließlich im Enddarm zu regelrechten jungen „metacyclischen" Trypanosomen aus, die mit Entleerungen der Wanze ins Freie gelangen. DIAS hat in letzter Zeit diesen Entwicklungsgang an zahlreichen Serienschnitten infizierter Triatomen erneut bestätigt. Schon im Magen und Vorderdarm ließen sich Crithidiaformen auffinden, besonders zahlreich waren sie in den Enden der geschwollenen MALPIGHIschen Schläuche.

Aus seinen Untersuchungen geht weiter hervor, daß die Triatomen zeitlebens infiziert bleiben. Die Entwicklung der Erreger findet in der Darm*lichtung* statt. Leptomonadenformen bilden sich nicht. Im Rectum treten zunächst noch Crithidiaformen auf, die sich bald in Trypanosomen umbilden. Damit ist der Weg des Erregers endgültig beendet, denn die metacyclischen Trypanosomen können sich nicht mehr vermehren. Alle Entwicklungsformen halten sich lediglich an den Zellen des Verdauungskanales fest, ohne in sie einzuwandern. Eine intracelluläre Vermehrung findet also nicht statt.

Die Ausleerungen alter infizierter Triatomen sind stets reich an Trypanosomen, offenbar können sich die an den Zellen haftenden Crithidien = Haptomonaden sehr rasch in metacyclische Trypanosomen umwandeln.

Der Mageninhalt ist bis zu 8 Tagen nach der Blutmahlzeit sicher infektiös. Spätere Versuche ergaben, daß wahrscheinlich der Mageninhalt nach der ersten infizierenden Mahlzeit *dauernd* Trypanosomen enthält, entweder als Blutformen oder als Leishmanien und daß sich eine erfolgreiche Übertragung auf weiße Mäuse erzielen läßt. Im Duodenum finden sich in den ersten 5 Tagen noch Blutformen, sie gehen dann in Crithidien über und sind in dieser Form offenbar nicht mehr auf Versuchstiere zu übertragen. Metacyclische Trypanosomen lassen sich in diesem Teil des Verdauungsschlauches niemals nachweisen. Crithidiaformen sind allem Anschein nach nicht ansteckend, erst mit der Bildung von metacyclischen Trypanosomen wird der Darminhalt infektionsfähig (Abb. 5).

Chagas (1909) und Barreto (1923) hatten in der freien Leibeshöhle der Triatomen und in den Speicheldrüsen angeblich Parasiten nachgewiesen. Dias infizierte die Leibeshöhle künstlich mit Trypanosomen, die aus einer Kultur stammten, diese entwickelten sich offenbar zu metacyclischen Formen weiter.

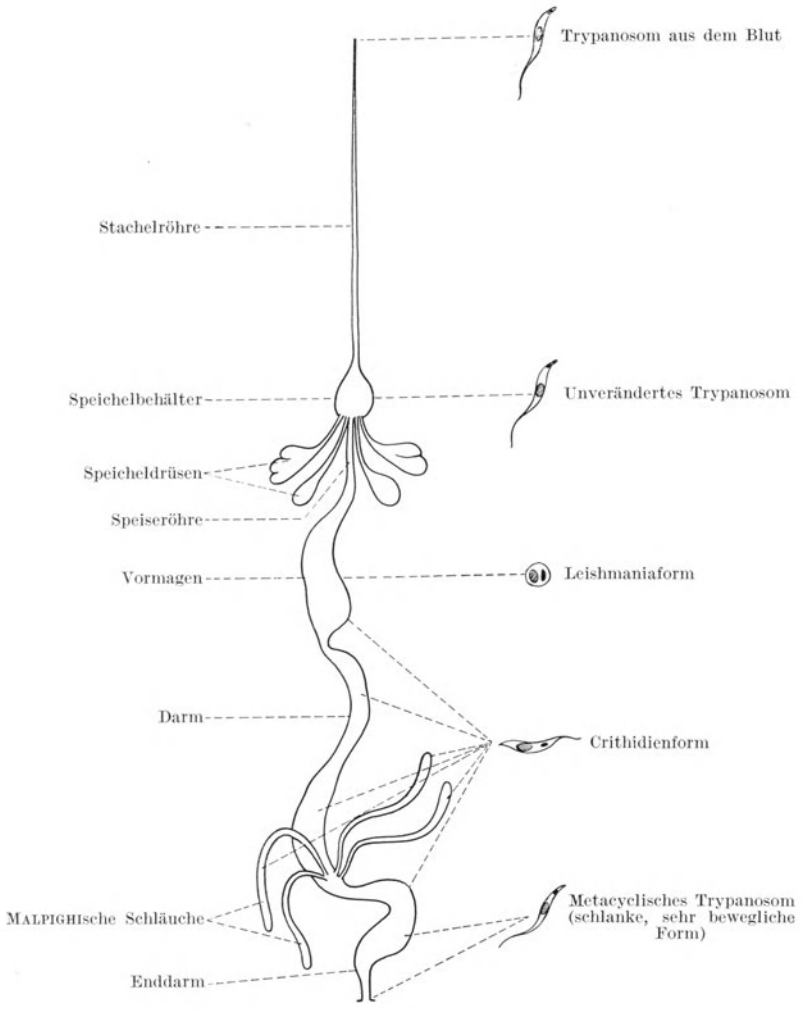


Abb. 5. Teilweise unter Benutzung einer Abbildung von F. Niño.

Unter natürlichen Bedingungen kommt nie ein Befall der Leibeshöhle zustande, ebensowenig ein solcher der Speicheldrüsen.

Denkbar wäre, daß ausnahmsweise bei dem gegenseitigen Anstechen der Wanzen Erreger in den freien Bauchraum gelangen und dort sich eine Weile halten könnten.

Bei Einspritzungen von Entleerungen der Wanzen ließen sich niemals Leishmaniaformen beobachten, wohl aber Zwischenformen von metacyclischen und crithidiaähnlichen Parasiten. Eine Weiterentwicklung der metacyclischen

Trypanosomen aus den Entleerungen der Wanzen findet offenbar in der Leibeshöhle nicht statt.

Damit ist also der ungeschlechtliche Entwicklungsgang im Anschluß an ältere Untersuchungen von Brumpt *u. a. endgültig klargelegt.* Die schematische Zeichnung soll das Gesagte verdeutlichen.

Geographische Verbreitung der Chagaskrankheit.

Aus *Brasilien* wurden viele chronische Fälle gemeldet, bei denen fast durchweg Angaben über den Befund von Tryp. cruzi fehlen; besonders aus dem Staate Minas Geraes, in der Gegend von Lassance und Bello Horizonte. E. Chagas berichtet über zahlreiche Fälle aus Lassance und Villela aus Bello Horizonte.

Im Staate São Paulo sind 4 Fälle beobachtet. Auch in Brotas und Ribeirão Preto wurden Infektionen bei 3 Personen, darunter ein Kind, durch Blutüberimpfung auf Meerschweinchen nachgewiesen. Das befallene Gebiet in Brasilien (Minas Geraes, São Paulo, Matto Grosso Goyaz) umfaßt die ganze südliche Hälfte des Landes. Nur in der Küstengegend liegt ein Gebiet, das vollkommen frei ist.

In *Argentinien* wurden im ganzen über 100 Fälle ermittelt (s. Übersicht, S. 382). Seit dem Jahre 1924, in dem Mühlens zusammen mit Dios, Petrocchi und Zuccarini die ersten Chagaserkrankungen in Nordargentinien (Tucumán) nachwies, hat sich die Zahl der positiven Befunde rasch vermehrt. Besonders die systematischen Untersuchungen von Mazza und seinen Mitarbeitern haben unsere Kenntnisse über die Verbreitung der Chagaskrankheit in Argentinien sehr erweitert. Es sind bis jetzt Fälle ermittelt in den Provinzen Jujuy, Salta, Tucumán, La Rioja, Cordoba, San Luis, Santiago del Estero, Santa Fé, Corrientes, Mendoza, San Juan und Entre Rios. Vorzugsweise sind die Erkrankungen in den nördlichen Provinzen anzutreffen. Bei den akuten Fällen sind fast ausnahmslos Kinder betroffen.

Man hatte zunächst angenommen, daß es sich meist um verhältnismäßig harmlose Erkrankungen handelte. Im weiteren Verlauf der Forschungen hat es sich aber herausgestellt, daß auch hier schwere Krankheitsformen vorkommen, deren Folgen sich anscheinend erst in späteren Lebensjahren bemerkbar machen.

Als erster machte Romaña hierauf aufmerksam. Er fand in Florencia und Villa Guillermina — beides Orte in der Provinz Santa Fé — unter 40 Todesfällen von 1931—1933 5 plötzliche „Herztodesfälle" und bei 228 Todesfällen 20 „Herztodesfälle" in den Jahren 1928—1930 und 1933 bei Erwachsenen, d. h. von insgesamt 268 Todesfällen entfielen 25=9,3% auf Herzschläge. So verstarben z. B. auch in der Provinz Santiago del Estero verhältnismäßig viele jüngere Leute am „Herzschlag", von 1928—1933 waren es von 449 Todesfällen allein 33 = 7,3%! Vermutlich wird in manchen Fällen Chagaskrankheit vorgelegen haben (Mazza und Guerini). In Mendoza zählt man von 1930—1934 allein 1571 plötzliche Herztodesfälle (Basso und Basso). Doch sind der Beginn und die sonstigen Erscheinungen nicht so ausgeprägt wie bei den brasilianischen Fällen.

Früher hat man sich mit einem positiven Malariabefund begnügt, die Gesichtsschwellungen, Leber- und Milzvergrößerungen der Wirkung einer besonderen „*Quartana*" zugeschrieben. Nähere Forschungen müssen ergeben, ob nicht hier eine Mischinfektion mit Tryp. cruzi vorliegt, auf das dann ein großer Teil

der fälschlich den Quartanaparasiten zur Last gelegten Krankheitsbilder entfällt. Neuerdings hat man der einseitigen Schwellung des Gesichtes (Auge und Umgebung, besonders der Augenlider) sogar eine gewisse Bedeutung für die frühzeitige Diagnose der akuten Erkrankungen zugeschrieben (s. S. 357).

Da sich der Überträger (s. S. 375) mit Vorliebe zum Saugen auf das Gesicht des Schlafenden setzt, ist es durchaus denkbar, daß sich bei Kindern, die eine zartere Haut als Erwachsene haben, eine etwas juckende Schwellung nach dem Einstich ausbildet, und daß die Kinder im Halbschlaf den nach der Blutmahlzeit abgesetzten Kot der Wanzen sich in die Augenbindehaut einreiben. Dadurch entsteht eine einseitige Bindehautentzündung, die zum Teil mit auf das gleichzeitige Eindringen der mit den Entleerungen der Wanze ausgeschiedenen metacyclischen Trypanosomen zurückzuführen ist. Auch im Menschen- und Tierversuch ließ sich bei Einträufeln der infizierten Ausscheidungen eine Bindehautentzündung nachweisen (E. Chagas, Dias, Brumpt).



Abb. 6. Die Strichelung kennzeichnet die Gebiete, in denen mit Tryp. cruzi infizierte Triatomen gefunden sind. Die Punkte geben die einzelnen Fälle der Menschen an. [Unter Benutzung einer Karte von Reichenow aus dem Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **38** (1934).]

Die anderen Erkrankungen, von denen berichtet wird, traten ganz sporadisch auf. Daß nicht mehr Fälle entdeckt wurden, liegt wohl daran, daß man nicht systematisch nach dem Schizotrypanum gesucht hat. Die folgenden gemeldeten Fälle sind sicher nur Zufallsbefunde.

So hat Segovia in *Salvador* innerhalb von 8 Jahren zwei Fälle in der Umgebung von La Libertad nachweisen können.

Weiter wurden aus *Guatemala* 3 Fälle von Reichenow gemeldet. Dieser machte zahlreiche Blutuntersuchungen bei Personen der Kaffee-Finca Las Viñas im Rahmen der Maßnahmen zur Malariabekämpfung. Im Laufe dieser Untersuchungen entdeckte er drei mit Trypanosomen infizierte Kinder, die alle kaum als krank zu bezeichnen waren.

Die erste Nachricht über das Vorkommen von Chagaskrankheit in *Panamá* stammt von Miller (1931). Er beobachtete 1930 3 akute Fälle bei Kleinkindern aus Aguas Buenas, 2 waren Geschwister. Im gleichen Jahr fanden Clark und Dunn in derselben Umgebung nochmals 2 Kinder, die an Chagaskrankheit litten. 1934 waren es bereits 12 Fälle, alle ohne bösartigen Charakter und

zufällig entdeckt. 1 Jahr später berichtet de Coursey über einen tödlich verlaufenen Fall bei einem $3^1/_2$ Monate alten schwarzen Säugling. Die Diagnose wurde histologisch bestätigt. Johnson und de Rivas fügten 6 weitere Fälle hinzu. Bisher kamen 7 Fälle bei Kindern unter 3 Jahren vor, davon endeten allein 3 tödlich. Im ganzen belief sich die Zahl der Todesfälle auf 4 (S. 381).

Mit Ausnahme von 2 Kranken wurden alle anderen zufällig bei Malariauntersuchungen entdeckt. Krankheitserscheinungen, die für eine Trypanose

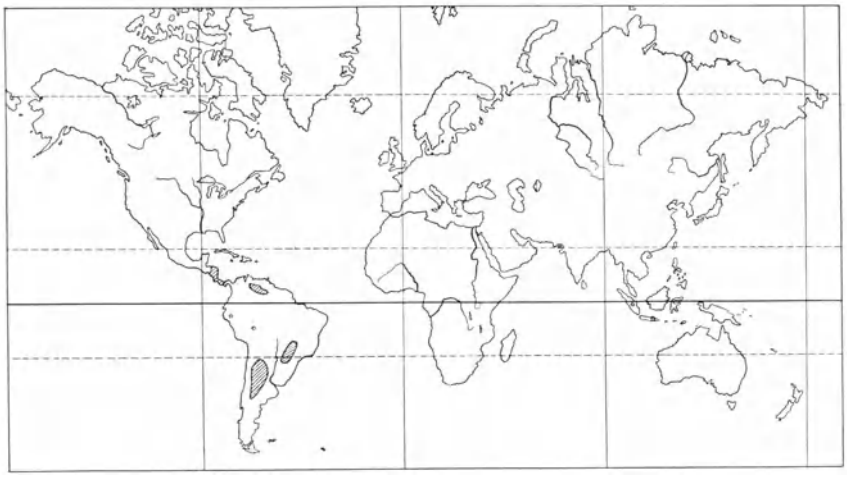


Abb. 7. Mit //// und o gekennzeichnet ist die Gegend, in der die Chagaskrankheit beobachtet wurde. 1. Süd- und Mittelamerika, die Heimat der Chagaskrankheit, 2. Niederländisch-Indien ist die Gegend, in der die natürliche Infektion der Cynomolgus-Affen vorkommt. Die in Niederländisch-Indien beim Menschen beobachteten Fälle sind unsicher, da nur eine einzige unvollständige Beschreibung vorliegt.

sprachen, fehlten praktisch. In der Vorgeschichte waren nur allgemeines Unwohlsein mit einigen Fieberschüben angegeben. Auch die drei von Johnson und de Rivas beschriebenen Todesfälle wurden histologisch bestätigt.

Möglicherweise sind früher derartige Fälle infolge des geringen, oft bei einmaliger Untersuchung nicht nachweisbaren Parasitenbefundes übersehen und fälschlich für Malaria gehalten worden. Vermutlich ist der Befall an Chagaskrankheit in Panamá höher, als man bisher angenommen hat.

Bei den Infektionen in Aguas Buenas und Umgebung handelt es sich vielleicht um einen kleinen endemischen Herd.

In *Venezuela* ist die Chagaskrankheit bisher anscheinend wenig beobachtet worden. Tejera beschreibt 1919 die ersten 3 Fälle und erst 1933 spricht Torrealba von einigen „kleinen Beobachtungen" im Bezirke Zaraza. Er setzte seine Untersuchungen fort und berichtet 1934, daß es ihm gelungen sei, durch Xenodiagnostik (s. S. 359) von 20 Kranken, deren Blut bei der Untersuchung negativ gewesen sei, bei 5 Personen ein positives Ergebnis in Gestalt durch das Blut der Kranken infizierter Wanzen zu erhalten. Im Kot der Wanzen ließen sich Flagellaten nachweisen. Doch bezweifelt Reichenow die Richtigkeit der Befunde. Denn die Möglichkeit einer Infektion der jungen Rhodnius prolixus durch den Kot der Muttertiere sei nicht auszuschließen. Außerdem fehlt in der Arbeit selbst ein ausdrücklicher Hinweis hierauf.

Ferner meldet MACROBERT aus dem Jahre 1928 eine unklare Erkrankung. 1935 berichtet TORREALBA über einen weiteren Fall, ebenso beschreibt CUENEA eine weitere Erkrankung (vgl. Übersicht S. 381).

In *Peru* gibt ESCOMEL einen Fall an. NOGUCHI fand einen Fall in Morropon (Morrope ?) in *Ekuador* (?). Bei Versuchen, Spirochäten aus dem Blute von gelbfieberverdächtigen Personen zu züchten, entdeckte NOGUCHI in einem Röhrchen Trypanosomen.

MALAMOS stellte bei Affen (javanische Cynomolgusaffen) aus *Niederländisch-Indien (Java)* eine Schizotrypanuminfektion fest und ist der Ansicht, daß man sie bei weiteren Nachforschungen nicht nur beim Tier diagnostizieren wird, sondern auch beim Menschen, insbesondere bei Kindern, und zwar vor allen Dingen dann, wenn man berücksichtigt, daß die Chagaskrankheit ganz leicht verlaufen kann, geringe klinische Symptome hervorruft und fast nur Kinder in den ersten drei Lebensjahren befällt, wie besonders REICHENOW es betont.

Dabei macht M. MAYER auf die Mitteilungen von ELDER aus Sumatra (1910) aufmerksam und hebt die Möglichkeit einer Tryp. cruzi-Infektion beim Menschen in Niederländisch-Indien hervor.

Aus der Zusammenstellung, die eine Ergänzung der Übersicht von REICHENOW bildet, geht hervor, daß es sich mit Ausnahme von Argentinien, Brasilien und der Fälle in Panamá vorläufig um ein sporadisches Vorkommen der Erkrankung handelt.

Übersicht über die bisher bekannten Fälle von Chagaskrankheit in Mittel- und Südamerika, ausgenommen Argentinien und Brasilien (unter Benutzung einer Aufstellung von REICHENOW).

Lfd. Nr.	Alter	Geschlecht	Örtlichkeit	Datum	Beobachter
			Salvador		
1	30 Jahre	♀	Bezirk von La Libertad	1913	SEGOVIA: Rev. Méd. y Hig. Trop. **11**, 111 (1914)
2	45 „	♂	Bezirk von La Libertad	April 1922	SEGOVIA: 6. Congr. méd. Lat. Amer. Habana **1922**
			Guatemala.		
1	$13^1/_2$ Monate	♂	Finca Las Viñas	11. 7. 32	REICHENOW: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **38**, 459 (1934)
2	$1^1/_2$ Jahre	♀♂	Finca Las Viñas	30. 7. 32	
3	14 Monate	♀	Finca Las Viñas	7. 11. 32	
			Panamá.		
1	18 Monate	♀	Aguas Buenas	1. 12. 30	MILLER: South med. J. **24**, 645 (1931)
2	2 Jahre	♀	Aguas Buenas	1. 3. 31	
3	6 Monate	♂♀	Aguas Buenas	Febr. 1931	
4	Kind	♂♂	Aguas Buenas	2. 3. 31	CLARK a. DUNN: Amer. J. trop. Med. **12**, 49 (1932)
5	10 Jahre	♂	Chiva Chiva nahe Aguas Buenas	20. 8. 31	
6	6 „		Madden Dam Highway	Febr. 1931	CLARK
7	36 „		Madden Dam	18. 12. 31	
8	10 „		New San Juan	Jan. 1931	
9	25 „		Madden Dam	Aug. 1932	
10	50 „		La Chorrea	7. 10. 32	
11	18 „		Santa Rosa	18. 7. 33	
12	74 „		Santa Rosa	19. 9. 33	
13	3 Monate		Chiva Chiva, tödlicher Fall	6. 8. 33	DE COURSEY: Amer. J. trop. Med. **15**, 33 (1935)
14	3 „	♂	Chiva Chiva, tödlicher Fall	25. 2. 35	JOHNSON u. DE RIVAS: Amer. J. trop. Med. **16**, 47 (1936)
15	3 Jahre	♂♂	La Chorrea, tödlicher Fall	25. 5. 35	
16	14 „	♂♀	Guayabalito († an Pneum.)	9. 9. 35	
17	15 Monate	♂	Aguas Buenas	18. 8. 35	
18	28 Jahre		Las Guacas	9. 9. 35	
19	14 „		Chilibre	9. 9. 35	

Fortsetzung der Tabelle.

Lfd. Nr.	Alter	Geschlecht	Örtlichkeit	Datum	Beobachter
			Venezuela.		
1	9 Monate	♂	Parral (Staat Zulia)	Fehlt	Tejera: Bull. Soc. Path. exot. Paris **12**, 509 (1909)
2	2 Jahre	♂♀	Cano Leal (Staat Trujillo	Fehlt	
3	17 „	♀	Santa Theresa del Tuy (Staat Miranda)	Fehlt[1]	
4	36 „	♀	Nähere Angaben fehlen	1928	McRobert: J. amer. med. Assoc. **92**, 230 (1929)[2]
5	35 „	♀	Zaraza (Staat Miranda)	Mai 1933	
6	45 „	♀	Zaraza (Staat Miranda)	Mai 1933	Torrealba: Gaz. méd. de Caracas **41**, 33 (1934)[3]
7	Erwachsen	♀	Zaraza (Staat Miranda)	Mai 1933	
8	Erwachsen	♂♀	Zaraza (Staat Miranda)	Mai 1933	
9	22 Jahre	♂♀	Zaraza (Staat Miranda)	Mai 1933	
10	40 Tage	♀	Zaraza (Guarico)	15. 5. 34	— das. **41**, 275 (1934)
11	27 Jahre	♂	Staat Aragua oder Guarico	1935	Cuenca: Gaz. méd. de Caracas **42**, 361 (1935)[4]
12	57 „	♂	Zaraza (Staat Miranda)	April 1935	Torrealba: Gaz. méd. de Caracas **42**, 373 (1935)[5]
			Peru.		
1	40 Jahre	♂	Ribera Alta (Grenze nach Brasilien und Bolivien)	Okt. 1919	Escomel: Bull. Soc. Path. exot. Paris **12**, 723 (1919)[6]
2	?	?	Morropon (Morrope?)	Sommer 1920	Noguchi: Proc. internat. Conf. Health. Probl. in trop. Amer. Kingston, Boston **1924**, 553

Die systematischen Untersuchungen in *Argentinien* decken immer mehr Krankheitsfälle auf, ähnlich wie in Brasilien, und man wird wohl im Laufe der Jahre das ganze argentinische Chacogebiet und vielleicht sogar bis an die Grenzen von Chile als verseucht erkennen müssen.

In seiner letzten Arbeit berichtet Mazza über 109 Fälle, die bisher in Argentinien aufgefunden worden sind. Sie verteilen sich folgendermaßen:

Biologische Zonen:		Fälle	Darunter Todesfälle	
Küstenprovinzen	Entre Rios	2		31
	Corrientes	2		
	Santa Fé	27	4	
Chaco: Nordprovinzen	Formosa	1		39
	Chaco	10		
	Santiago del Estero	14	1	
	Salta	4		
	Jujuy	10		
Zentralgebirge: Zentralprovinzen	Córdoba	2		2
Anden: Ostprovinzen	Catamarca	10		37
	La Rioja	3		
	San Juan	2	1	
	Mendoza	22	1	
		109	7	109

[1] Trypanosomenbefund fehlt. — [2] Kein Trypanosomennachweis, auf Grund des Krankheitsbildes mutmaßliche Diagnose. Sektion wurde nicht ausgeführt. — [3] Diese Fälle sind durch Xenodiagnose ermittelt. Reichenow hält sie nicht für sicher, „da die Möglichkeit der Infektion der jungen Rhodnius prolixus durch den Kot der Muttertiere nicht ausgeschlossen worden ist". — [4] Kein Trypanosomennachweis, Diagnose lediglich auf Grund des EKG. — [5] Durch Xenodiagnose. Verfasser betont, mit „reinen" Rh. prolixus gearbeitet zu haben. — [6] Von Yorke wird auf Grund der Beschreibung der Trypanosomen daran gezweifelt, ob es sich tatsächlich um Tryp. cruzi handelt.



Abb. 8. Verbreitung von Triatma infestans in Argentinien. Die Zahlen in den einzelnen Provinzen ergeben die bisher dort ermittelten Chagaserkrankungen an. (Nach MAZZA,)

Man sieht also, daß bisher die einzelnen Gruppen mit Ausnahme der Zentralprovinz ziemlich gleichmäßig befallen sind, soweit sich aus der Zahl der Erkrankungen überhaupt schon Schlüsse ziehen lassen (s. Karte).

Auch in *Panamá* liegt vielleicht ein kleiner endemischer Herd in Aguas Buenas (Madden Dam) vor. Denn, wie aus der Übersicht hervorgeht, stammen zahlreiche bisher in Panamá ermittelte Fälle von dieser einen Ortschaft.

Angaben von Herden auf anderen Erdteilen fehlen mit Ausnahme der Arbeit von Elder aus Niederländisch-Indien. Er beschrieb bei javanischen Arbeitern, die in *Sumatra* tätig waren, eine Erkrankung, die mit atypischem, kontinuierlichem Fieber verlief. Dabei waren Milz-, Leber- und Lymphdrüsenvergrößerungen vorhanden. Bei einem Erkrankten konnte angeblich ein Trypanosom nachgewiesen werden. Nach den Abbildungen ist es aber nicht mit Sicherheit festzustellen, ob es sich um Tryp. cruzi handelt.

Bonne (1936) gibt an, daß er auf die Befunde von Malamos hin niederländisch-indische Affen mit negativem Ergebnis untersucht habe. Doch gelang ihm die Infektion von Mäusen mit Crithidiaformen aus dem Enddarm von Triatoma rubrofasciata. In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß bereits Lafont 1912 eine gleiche Beobachtung mit den Flagellaten der gleichen Wanze auf *Mauritius* erhoben hat. Hier fehlen leider histologische Untersuchungen.

Das Ziel weiterer Forschungen muß es sein, noch unsichere Angaben nachzuprüfen und die Grenzen der Herde festzustellen. Wahrscheinlich wird sich bei eingehendem Studium eine viel größere Ausdehnung der Chagaskrankheit ergeben, als bis jetzt festgestellt worden ist.

Über die zur Zeit bekannte geographische Verbreitung der Chagaskrankheit können wir uns, wenn wir von Mittelamerika nach Süden zu gehen, zusammenfassend folgendermaßen äußern: *Guatemala* und *Salvador* weisen spärlich sporadische Fälle auf, in *Panamá* befindet sich anscheinend in Aguas Buenas ein endemischer Herd. Vereinzelt sind die Fälle auf *Venezuela*, *Peru* und *Ekuador* (?). *Endemisch* wird die Erkrankung in *Brasilien*. Hier sind es vorzugsweise die Staaten Minas Geraes (Lassance und Bello Horizonte), Goyaz. In São Paulo, Brotas und Ribeirão Preto sind vereinzelte Erkrankungen nachgewiesen worden. In *Argentinien* stellt sich die Verbreitung der Chagaskrankheit als immer größer heraus. Die Chacoprovinzen sind befallen, ebenso die nach der chilenischen Grenze zu liegenden Provinzen (Tucumán, Jujuy, Santa Fé, Santiago del Estero, San Juan, Chaco u. a. m.).

Der Trypanosomenbefund von Elder bei Javanern in Niederländisch-Indien ist unklar. Dagegen fand sich Tryp. cruzi in javanischen Affen (Malamos), und Bonne konnte mit dem Kot von Triatoma rubrofasciata in Niederländisch-Indien weiße Mäuse infizieren. Das gleiche gelang bereits 1912 Lafont auf Mauritius.

Auf Grund der Befunde von Malamos besteht die Möglichkeit, daß sich auch in Niederländisch-Indien Fälle von Chagaskrankheit auffinden lassen werden. Damit erhält vielleicht auch die etwas unklare Arbeit von Elder eine Art nachträglicher Bestätigung.

Der Zusammenhang Chagaskrankheit—infizierte Triatoma ist überall gegeben. Doch finden sich weite Gebiete mit infizierten Triatomen, in denen sich bisher Chagasfälle nicht haben entdecken lassen.

Vorkommen und Einteilung der Wanzen (Triatomen).

Pinto machte in der Familie der Triatomidae 1926 folgende Einteilung in Gattungen:

1. Gattung: Triatoma LAPORTE 1832
2. „ Eutriatoma PINTO 1926
3. „ Panstrongylus BERG 1879
4. „ Neotriatoma nov. gen. PINTO 1931
5. „ Belminus STÅL 1859
6. Gattung: Adricomius DISTANT 1903
7. „ Rhodnius STÅL 1859
8. „ Eratyrus STÅL 1859
9. „ Linshcosteus DISTANT 1904

Diese neun Gattungen enthalten wieder sehr viele verschiedene Arten.

In Tabellen und auf einer Karte ausgedrückt, sind die Gattungen (nach HASE) geographisch folgendermaßen verteilt:

Die Verteilung der Arten auf die verschiedenen Erdteile.

Gattung	Süd-Amerika	Mittel-Amerika	Nord-Amerika	Afrika	Asien	Pazifik
Triatoma . . .	15	7	12	1	3	1
Eutriatoma . .	10	2	2	—	—	—
Panstrongylus .	9	1	—	2	1	—
Neotriatoma . .	2	—	—	—	—	—
Belminus . . .	1	1	—	—	—	—
Adricomius . .	—	—	—	—	—	1
Rhodnius . . .	7	1	—	—	—	—
Eratyrus	3	—	—	—	—	—
Linshcosteus . .	—	—	—	—	1	—
Insgesamt	47	12	14	3	5	2

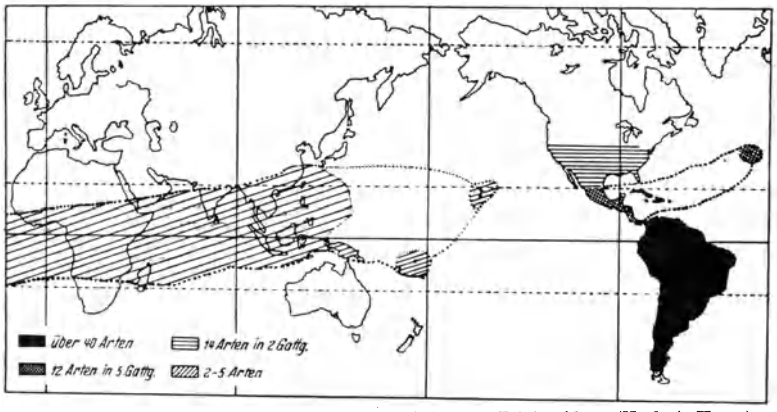


Abb. 9. Dichteverteilung der Gattungen und Arten der Triatomidae. (Nach A. HASE.)

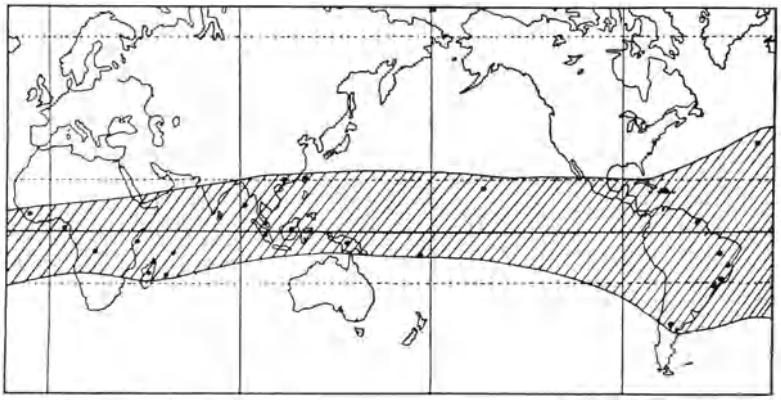


Abb. 10. Heute bekanntes Verbreitungsgebiet von Triatoma rubrofasciata (DE GEER). Fundorte markiert. (Nach A. HASE.)

Verteilung der Arten auf die verschiedenen Erdteile.

In	Südamerika	sind vertreten	7	Gattungen	mit	47	Arten
„	Mittelamerika . . .	„ „	5	„	„	12	„
„	Nordamerika . . .	„ „	2	„	„	14	„
„	Afrika	„ „	2	„	„	3	„
„	Asien	„ „	3	„	„	5	„
„	Pazifik	„ „	2	„	„	2	„

Siehe auch Karte.

Diese Tabellen und die Karte zeigen, daß *Südamerika an bevorzugter Stelle* steht. In Mittelamerika ist die Zahl der Gattungen größer, während in Nordamerika weniger Gattungen, aber mehr Arten sind.

Geographische Verbreitung der übertragenden infizierten Wanzen.

Die Gebiete, in denen mit Trypanosomen infizierte Triatomen gefunden sind, erstrecken sich viel weiter als diejenigen, in denen Infektionen beim Menschen nachgewiesen sind. *Südamerika nimmt auch hierin den ersten Platz ein.*

Bisher sind in folgenden Arten die Erreger der Chagaskrankheit festgestellt:

Triatoma chagasi = vitteceps
(Nach E. Chagas, Hase trennt diese beiden Arten.)
Triatoma brasiliensis
„ dimidiata
„ infestans
„ maculata
„ oswaldoi
„ protracta
„ rosenbuschi
„ rubrofasciata
„ sanguisuga
„ vitticeps
Eutriatoma rubrovaria
„ sordida
Panstrongylus geniculatus = tenuis
„ megistus
„ lutzi
Rhodnius brethesi (fraglich)
„ domesticus
„ pictipes
„ pallescens
„ prolixus
Eratyrus cuspidatus

Es fragt sich, ob auch alle diese Arten als Überträger für den Menschen und die das Virus beherbergenden Säugetiere — vorzugsweise Gürteltiere und Hunde — in Betracht kommen.

Unter den Reduviiden kommen für die einzelnen Länder — von den Südstaaten der Vereinigten Staaten beginnend — folgende Wanzen als Überträger in Frage:

Kofoid und Donath stellten in *Californien* (San Diego) zu 54% infizierte Triatoma protracta fest, die in den Nestern von Waldratten (Neotoma fuscipes macrotis Thomas) lebten. Diese sind als natürliche Träger von Tryp. cruzi anzusehen. Da diese Wanze auch den Menschen angreift, ist mit der Möglichkeit von Infektionen zu rechnen. Bisher sind jedoch keine Fälle gemeldet worden, wohl aber ist die Beobachtung gemacht worden, daß nach Wanzenbiß kürzer oder länger dauernde Erkrankungen eintraten. Andere Gegenden waren frei von infizierten Wanzen, so Berkeley und Los Angeles.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit beschreiben Kofoid und Whitacker die Infektion einer neuen Wanzenart, *Triatoma uhleri* Neiva, aus Tuscon, *Arizona*. Von 79 Tieren erwiesen sich 9 als Träger von Trypanosomen, die bei der Übertragung auf Versuchstiere die für Chagaskrankheit typischen Veränderungen erzeugten. *Triatoma uhleri* sticht nur nachts, während es sich

am Tage verbirgt. Infizierte Tiere konnten in Häusern und in Betten aufgefunden werden.

In *Mexiko* sind bisher mit Sicherheit keine Chagasfälle nachgewiesen worden. C. C. HOFFMANN vermutet in Conorrhinus dimidiatus LATR. einen Wirt für Tryp. cruzi. Er unterscheidet zwei Subspezies, und zwar T. dimidiata dimidiata LATR. und T. dimidiata maculipennis STAL. T. dimidiata ist bisher nur selten in bewohnten Gegenden gefunden worden, in seinem Darm ließen sich Entwicklungsstadien von Tryp. cruzi nachweisen. Dagegen trifft man T. dimidiata maculipennis in den Spalten von alten Häusern. Sie ist offenbar ein gut angepaßter Menschenparasit geworden und sticht häufig nachts. — Ebenso kommen vor als mögliche Beherberger der Trypanosomen Dasypus novemcinctus LATR. und Didelphys virginiana KERR. Die Befunde wurden in der Provinz Vera Cruz erhoben.

Ergänzt werden diese Befunde durch einen Bericht von C. C. HOFFMANN an REICHENOW:

„T. dimidiata und maculipennis finden sich in Chiapas, Tabasco, der Halbinsel Yucatán, Vera Cruz, Oaxaca, Guerrero (Küste) und Teilen von Michoacan und Jalisco in mehr oder weniger großer Anzahl in den Häusern der Indios." HOFFMANN beschreibt dann noch weitere Einzelheiten und gibt an, die Triatomen in Jalisco als Hausparasiten angetroffen zu haben. Das Innere von Guerrero wird von T. pallidipes bewohnt. „Die Art ist recht häufig in Indianerhütten und greift den Menschen an, wie ich experimentell festgestellt habe."

Über infizierte Triatomen liegen bisher keine Befunde vor.

Größere Untersuchungen führte REICHENOW *in Guatemala* in Las Viñas und der benachbarten Umgebung (Dörfern und einem Städtchen) durch. — In Las Viñas untersuchte er 157 Exemplare von T. dimidiata, und zwar 60 große Larven oder Nymphen und 97 Imagines. Bei 55 = 35% ließen sich Flagellaten nachweisen. Auf Grund der Tatsache, daß die einmal erworbene Infektion lebenslang bestehen bleibt, fanden sich bei den älteren Tieren 41 = 42% und bei den jüngeren Tieren 14 = 23% infiziert. Das stimmt auch mit den Befunden von NIÑO in Argentinien (s. S. 390) überein.

Aus der weiteren Umgebung wurden im ganzen untersucht 112 Insekten, von denen sich 33 = 29,5% verseucht erwiesen. Es handelte sich stets um T. dimidiata.

Von SEGOVIA liegen Angaben aus *Salvador* vor, nach ihm waren 100% der untersuchten Wanzen — T. dimidiata — infiziert. Nähere Angaben fehlen. Die Erreger ließen sich mit Erfolg auf Meerschweinchen übertragen.

In *Honduras* wurde ein natürlich infiziertes Gürteltier (s. S. 399) gefunden, die vermutlich als Überträger in Frage kommende Triatoma wird nicht erwähnt (ROBERTSON).

CLARK und DUNN fanden in *Panamá* in einer Höhle, in der Fledermäuse und anderes Getier hausten, mit T. cruzi infizierte Triatoma (Panstrongylus) geniculata. Außerdem stellten sie in den Hütten entlang des Chilibrillo River, 5 Meilen von Santa Rosa entfernt ebenfalls infizierte Spezies von T. geniculata fest. Ferner ermittelten sie noch Rhodnius pallescens BARBER in einer Eingeborenenhütte in Aguas Buenas, wo auch infizierte Kinder beobachtet wurden und Eratyrus cuspidatus STAL als Infektionsüberträger, der vorher nur in Kolumbien und Venezuela bekannt war. Von 90 T. geniculata erwiesen sich 55,5% infiziert; es gelang, sie als Brei verrieben erfolgreich auf Meerschweinchen zu verimpfen. Von 26 Tieren erkrankten 21. 7 Meerschweinchen wurden durch

die Triatomen selbst infiziert. Dabei bleibt es unentschieden, ob die Trypanosomen durch Stich oder durch Kot (s. S. 391) übertragen wurden. Neuerdings ist auch Triatoma dimidiata als trypanosomenverseucht von Rozeboom festgestellt worden: von 11 jungen und erwachsenen Tieren waren 3 infiziert.

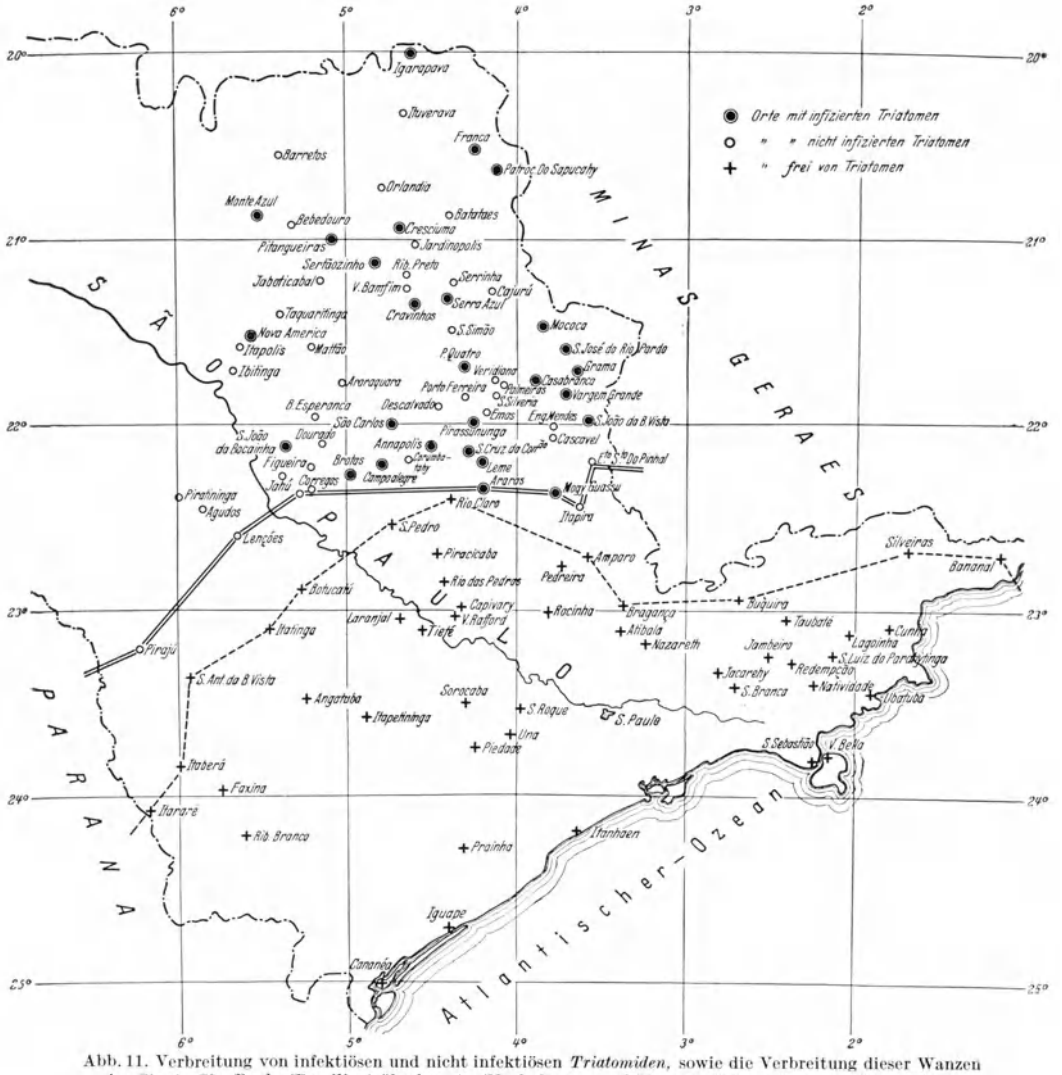


Abb. 11. Verbreitung von infektiösen und nicht infektiösen *Triatomiden*, sowie die Verbreitung dieser Wanzen im Staate São Paulo (Brasilien) überhaupt. (Nach Carini und Macial 1914, ergänzt von Hase 1932.)

Für *Venezuela* gibt Hase als Überträger an: T. rubrofasciata, dimidiata, Panstrongylus geniculatus, Rhodnius prolixus pictipes und Eratyrus cuspidatus. Ferner kommen vor: T. neotomae, nigromaculata(?), Eutriatoma Arthuri maculata, Belminus negulosus. Die Untersuchungen wurden von Risquez fortgesetzt. Er ließ sich aus 24 verschiedenen Ortschaften Venezuelas lebende Wanzen schicken. Aus 20 Orten konnten die Tiere untersucht werden.

Dabei konnte er feststellen, daß 8 Arten T. cruzi enthielten, und zwar: T. dimidiata, geniculata, infestans, protracta, rubrofasciata, sanguisuga, sordida und vitteceps. Desgleichen fand er sie in Rhodnius prolixus und Eratyrus cuspidatus. Ferner waren zwei andere Spezies, deren Namen nicht angegeben werden, verdächtig, ebenfalls Trypanosomen zu beherbergen. Im Durchschnitt erwiesen sich 35% der untersuchten Wanzen als Flagellatenträger.

In *Brasilien* sind die infizierten Triatomen über die ganze südliche Hälfte verteilt, ausgenommen ein Streifen an der Küste. Im Westen dehnt sich das Gebiet bis Paraguay aus, im Süden reicht es bis nach Montevideo (Uruguay) hinunter. Als Hauptüberträger wurden ermittelt: Panstrongylus megistus, lutzi, T. sordida, rubrofasciata, rubrovaria, vitticeps-Chagasi. Dazu kommt Panstrongylus geniculatus, der vorzugsweise bei Gürteltieren angetroffen wird. T. infestans, maculata und brasiliensis spielen eine geringe Rolle (E. Chagas).

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen sind infizierte Triatomen in folgenden Provinzen festgestellt worden: Minas Geraes, São Paulo, Matto Grosso, Goyaz, Rio Grande do Sul und Bahia.

Carini und Maciel untersuchten 1914 in *São Paulo* die Verteilung von T. infestans, Panstrongylus megistus und Eutriatoma sordida und stellten hierbei neben dem Befall zugleich fest, welche Ortschaften verseuchte und welche Ortschaften nicht verseuchte Tiere beherbergten. Abb. 11 gibt die von Hase ergänzte Karte. In *Lassance (Minas Geraes)* ermittelte Dias 1934 bei T. megista nebenstehende Ziffern.

	Zahl der Wanzen	Davon infiziert	
Erwachsene .	10	9	90%
Nymphen . .	98	48	49%
Larven . . .	77	11	14,3%
Zusammen	185	68	36,7%

Maggio und Rosenbusch konnten in Salta (1915), *Argentinien*, von 171 Triatoma infestans 71 = 40% als verseucht nachweisen; die erwachsenen waren zu 59%, die jungen Insekten aber nur zu 1,8% befallen.

Nach den Zusammenstellungen von Niño, in denen über 684 in den verschiedenen Provinzen Argentiniens bis 1928 untersuchten T. infestans berichtet wird, erwiesen sich infiziert 324 Wanzen = 47,6%. Die 490 erwachsenen Tiere waren zu 60% = 324 infiziert, die 190 jungen Exemplare nur zu 15,8% = 30. In den südlichen und am Meer liegenden Provinzen waren keine infizierten Wanzen nachzuweisen. Je näher man sich dem Nordosten und dem Chaco näherte, um so höher stieg die Zahl der positiven Befunde. Über die Infektionshöhe bei T. infestans finden sich u. a. folgende Angaben: Georghegan gibt für die Provinz Catamarca 70 und 80% an. In der Provinz Jujuy sind nach Mazzas Angaben im Departement El Carmen 81%, im Grenzgebiet der Provinz Santa Fé und des Chaco nach C. Romañas Feststellungen 60% der 50 untersuchten Triatomen mit Trypanosomen behaftet. Der durchschnittliche Infektionsindex ist hoch (Zuccarini).

Mazza, Basso und Basso sowie Mazza und Miyara untersuchten in der Provinz Mendoza 2665 T. infestans, davon erwiesen sich infiziert 312 = 11,3%. Das eine Mal waren von 500 Häusern 92 befallen = 18,4%, das andere Mal dagegen von 104 Wohnstätten 53 = 51%. Die Tiere verteilen sich folgendermaßen (s. nachfolgende Tabelle).

Eine zusammenfassende Übersicht über den augenblicklichen Stand der Triatomenforschung in Argentinien gibt Niño (1936). Nach ihm sind *sämtliche nördlichen und zentral gelegenen Provinzen und Gobernaciónes verwanzt*, mit Ausnahme der Gobernación von Los Andes, die hoch in den Bergen liegt. Santa Cruz, Chubut und Tierra del Fuego (Feuerland) sind ebenfalls wanzenfrei, weil dort das Klima anscheinend für die Tiere zu rauh ist. Der am weitesten südlich gelegene Fundort für infizierte Triatomen fällt mit der äußersten Südecke der Provinz Buenos Aires zusammen (s. Karte S. 383).

T. infestans	Unters.-Inf.	%
Erwachsene	1843—242	13,1
Nymphen .	733—66	9,0
Larven . .	89—4	4,5
Zusammen	2665—312	11,3

Unter den nördlichen und den zentral gelegenen Gobernaciónes und Provinzen sind alle bis auf einen — San Luis — mit trypanosomeninfizierten Wanzen verseucht. Genaue Angaben über die Höhe des Befalls an Trypanosomen lassen sich bisher noch nicht machen. Die Zahlen schwanken ziemlich und stellen immer den Mittelwert aus der Gesamtzahl: Larven + Nymphen + Erwachsene dar.

Außerdem gibt Niño in seiner Aufstellung leider nur die bedingten Zahlen an, so daß man von der Menge der tatsächlich untersuchten Wanzen keine Vorstellung hat.

Triatoma infestans ist am weitesten verbreitet. Gleichzeitig kommen noch folgende Arten vor — Fundort in Klammern — *Neotriatoma circummaculata* (Buenos Aires), *Triatoma platensis* (La Pampa, Neuquén), *Eutriatoma rubrovaria* (Buenos Aires), *Eutriatoma sordida* (keine weitere Angabe), *Triatoma patagonica* (Catamarca), *Eutriatoma oswaldoi* (Catamarca), *Eratyrus eratyrusiformis* (Catamarca), *Triatoma sanguisuga* (Misiones), *Panstrongylus geniculatus* (Santa Fé) *Triatoma Breyeri* und *var. Dallasi* der gleichen Spezies (La Rioja), *Panstrongylus szai* (Córdoba) und *Triatoma rosenbuschi* (Rio Negro), *Psammolestes coreodes* Bergroth 1911 (Salta) (Mazza).

Cafúa Conceição.
Wanzen 116, davon infiziert 41 = 35,3%.
Xenodiagnose (Nymphen von T. megista).

	Zahl der Nymphen	Positiv	Negativ
Conceição .	5	0	5
Geraldo . .	4	0	4
Elspidio . .	4	0	4
Alcides . .	5	0	5
Katze I. . .	5	1	4
Katze II. .	5	4	1
Zusammen	28	5 = 17,8%	23

Als *infiziert* gibt Mazza an: *T. infestans, oswaldoi, rosenbuschi* und *Panstrongylus geniculatus.*

Nicht selten wurden in den Hütten, in denen Kranke lagen, zahlreiche Trypanosomenträger unter den Wanzen nachgewiesen.

In *Chile* beobachtete Massa Sassi in der Gegend von Melipilla ebenfalls infizierte Triatomen.

Auch in *Uruguay* konnte Gaminara 1923 infizierte Triatomen nachweisen, deren Flagellaten bei Meerschweinchen die für T. cruzi charakteristischen Veränderungen hervorrief. Einwandfreie Erkrankungen beim Menschen sind bisher nicht vorgekommen, wohl aber Krankheitsbilder, die den Verdacht einer Trypanosomeninfektion aufkommen ließen.

Ebenso wurden in *Paraguay* infizierte Triatomen ermittelt, Berichte über Erkrankungen fehlen (zit. nach Dias).

Zur *Feststellung der Höhe eines Infektionsindex* kann man nach DIAS die *Xenodiagnose* in umgekehrter Weise benutzen. Man läßt reine Wanzen an den verdächtigen Bewohnern und Wirbeltieren saugen und vergleicht die positiven Befunde dieser Wanzen mit der Höhe der natürlich infizierten gesunden Tiere.

In einem Cafúa fanden sich beispielsweise bei den gesammelten Wanzen und bei den Bewohnern unter Anwendung der Xenodiagnose die vorstehenden Infektionszahlen (s. Tabelle S. 390).

In *anderen Erdteilen* hat man *nur Triatoma rubrofasciata* mit Trypanosomen *infiziert* gefunden, der wohl als der einzige Kosmopolit gelten kann.

„Von dieser Art glaubt DEL PONTE, daß sie die älteste lebende Art ist, und er nimmt ferner an, daß eine ursprüngliche Art sich in zwei Stämme aufgespalten hat. Der eine wurde zur kosmopolitischen rubrofasciata, der andere Stamm teilte sich wieder in die zahlreichen Arten, welche in Amerika heimisch sind..." (HASE).

Lebensweise der Wanzen.

Wie erwähnt, besitzen die erwachsenen Wanzen flügelartige Stummel, mit denen sie kurze Strecken fliegend zurücklegen können. Sie gelangen nachts in die Hütten und Wohnungen, werden aber auch als ständige Bewohner gefunden, wenn sie sich erst einmal angepaßt haben. Man ist allgemein der Ansicht, daß sich diese Wanzen früher von Säugetierblut genährt und sich erst später an den Menschen gewöhnt haben, da diese Art der Ernährung für sie bequemer ist. Nach BRUMPT fehlen die Triatomen in den ursprünglichen Grashütten der Tropenländer fast ganz und sind erst durch die Bauweise von Lehm- und Holzhütten angelockt worden. Denn wenn der Lehm austrocknet, entstehen Risse, die ausgezeichnte Schlupfwinkel für die Tiere sind. Bei den Holzhütten sind die Bedingungen von vornherein sehr günstig. Auch in Höhlen dort lebender Tiere (Gürteltiere, Ratten und Mäuse) hat man zahlreiche infizierte Wanzen gefunden. Das Blutsaugen geschieht nachts, und zwar mit Vorliebe auf dem Gesicht des Schlafenden (AWATI, CHAGAS, VILLELA, ROCHA-LIMA, s. a. S. 379).

Sehr gründlich haben HASE *und* GALLIARD *in neuester Zeit die Lebensweise der verschiedenen Triatomaarten studiert.*

Art der Übertragung der Infektion.

1. Säugetiere und Menschen.

Es erscheint nach den neuesten Forschungen sicher, daß das Trypanosoma cruzi durch eingeriebene Kotmassen übertragen wird. Nach Beobachtungen von HASE an Panstrongylus geniculatus, Rhodnius pictipes und Eratyrus cuspidatus werden alte, dickflüssige Kotmassen auch beim Saugen abgegeben. Die Möglichkeit, daß die Massen dann in den Stichkanal oder in kleine Hautwunden mechanisch eingerieben werden, ist stets gegeben.

Nach C. CHAGAS, der glaubt, daß in den Speicheldrüsen infektionsfähige Flagellaten vorhanden sind, findet die Infektion durch den Stich der Wanze statt. BRUMPT und SILVA haben zur Klärung dieser Frage zahlreiche Versuche gemacht. Sie spritzten weißen Mäusen Kot von Triatomen in die Bauchhöhle, in dem infektiöse Flagellaten enthalten waren. Die Mäuse wurden dadurch trypanosomenkrank, während keine Infektion durch den Biß (Stich) dieser Insekten entstand. E. CHAGAS machte Übertragungsversuche beim Menschen.

Der erste Patient (die 3 Patienten hatten ein inoperables Carcinom) wurde am Unterarm mit dem Kot einer Triat. megista, die an einem chronisch erkrankten Menschen gesogen hatte, eingerieben. Auf den zweiten wurde auf dieselbe Art ein sehr virulenter Stamm vom Tatú übertragen. Bei beiden Versuchen zeigten sich keine Entzündungsprozesse und auch keine Parasiten im Gewebe. Dem dritten Patienten wurde auf die gesunde Augenbindehaut dasselbe Material wie dem zweiten Patienten eingeimpft. Am 12. Tage hatte er Fieber, und das geimpfte Auge war geschwollen. 15 Tage nach der Impfung ließen sich Parasiten im peripheren Blut nachweisen. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Tryp. cruzi nicht imstande ist, die gesunde Haut des Menschen zu durchdringen, und zwar wahrscheinlich deshalb, weil der Kot zu schnell austrocknet und die Trypanosomen absterben (Brumpt). Im Gegensatz hierzu kann der Parasit leicht durch die unverletzte Augenbindehaut einwandern.

Brumpt gelang es, verschiedene Säugetiere zu infizieren, indem er infektiöse Exkrete der Wanzen auf die Schleimhäute (Bindehaut, Mund- und Mastdarmschleimhaut) auftrug und auch auf die gesunde Haut. Das letzte im Gegensatz zu Mayer und Rocha-Lima. Jedoch scheitern alle seine Versuche, Tiere durch den Biß infizierter Wanzen krank zu machen. Seine Versuche zeigen also, daß das Endstadium der Entwicklung von Tryp. cruzi im Enddarm der Wanze stattfindet und die Infektion der Säugetiere durch Verschmieren mit flagellatenhaltigen Faeces geschieht.

Eine Unterstützung fand die Annahme von Chagas — d. h. Übertragung durch Wanzen*stich* — durch Versuche von Torres. Diesem glückte es, von 18 Laboratoriumstieren 3 Tiere (2 Katzen und 1 Meerschweinchen) dadurch zu infizieren, daß er infektiöse Wanzen bei diesen Tieren saugen ließ. Er tat die Wanzen einzeln in kleine Behälter und ließ sie durch eine doppelte Lage von Gaze stechen; somit war eine Beschmutzung mit Kot ausgeschlossen.

Sehr eingehende Untersuchungen über die *Art der Entleerungen* liegen von Dias vor. Die Wanzen scheiden wie alle Insekten Harn und Kot aus. Der Kot ist schwarz und trocknet langsam, die Ausscheidungen aus den Malpighischen Schläuchen sind gelblich-trübe oder farblos. Einige Minuten nach dem Saugen entleert die Triatoma Kot oder gelben Harn, etwas später eine völlig klare oder Kot enthaltende Flüssigkeit. Ab und zu sondert die Wanze auch am Tage klare Flüssigkeit ab. Nach dem Saugen wird der Harn dick-gelblich und enthält zahlreiche Uratkrystalle. Spätere Absonderungen zeigen nicht mehr das Verhalten.

Von Wichtigkeit ist die Tatsache, daß der klare Harn infizierter Triatomen stets und manchmal recht zahlreiche Trypanosomen enthält. Es handelt sich um metacyclische Formen, Crithidienformen fehlen meist. Die Trypanosomen sind sehr schlank, beweglich, 17 μ groß. Der verlängerte Kern liegt in der Mitte oder etwas nach hinten. Weitere Versuche an Meerschweinchen und Mäusen zeigten, *daß diese Trypanosomen durch die Schleimhaut (Bindehaut) und durch die unbeschädigte Haut dringen und so Tiere infizieren können* (Brumpt, Dias).

Dagegen schlägt diese Versuchsanordnung bei Gürteltieren, die als das Hauptreservoir der Chagastrypanosomen angesehen werden müssen (s. S. 399), fehl. Diese erkrankten dadurch, daß sie die infizierten Wanzen fressen (Dias).

Obgleich bisher keine unmittelbaren Beobachtungen über die Art der Infektionsübertragung beim Menschen gemacht worden sind, so kann man doch

annehmen, daß sie die gleiche ist wie bei den Säugetieren. Sie spielt sich etwa folgendermaßen ab:

Der Hauptüberträger in Brasilien, Triat. megista, wird zahlreich in den Hütten der Eingeborenen gefunden. Dort saugt die Wanze während der Nacht an den Menschen. Sie setzt sich zum Saugen meistens auf das Gesicht oder die Lippen (daher der Name barbeiro oder kissingbug). Während sie Blut saugt, oder kurze Zeit nach dem Saugen setzt sie ihre Ausscheidungen ab. Nach DIAS' (1934) Beobachtungen wurden in den endemischen Gegenden diese Wanzen allgemein in den Betten gefunden, die mit den Exkreten dieser Tiere und mit den Blutspuren zerdrückter Insekten beschmutzt waren. Unter diesen Umständen kann man wohl ohne weiteres annehmen, daß die Infektion entweder unmittelbar durch Kotbeschmutzung auf die Schleimhaut des Mundes, der Nase oder der Augen stattfindet, oder daß die Absonderungen durch Jucken und Kratzen in die Haut gelangen.

Wie zahlreiche Untersuchungen nachweisen (HASE, ROCHA-LIMA, CHAGAS), ist der Stich der Wanzen nicht schmerzhaft, ebensowenig kommt es danach zu Schwellungen oder Hautrötungen, abgesehen bei überempfindlichen Personen. Da die Wanze mit Vorliebe nachts Blut saugt, wird ihr Stich fast niemals bemerkt, und das Insekt hat genügend Zeit, während des Saugens oder kurz nachher seine (infizierten) Ausscheidungen abzusetzen. Die Dauer der Blutmahlzeit schwankt nach HASE zwischen $2^1/_2$—25 Minuten. Über die Art der Übertragung läßt sich zusammenfassend folgendes sagen:

Stichinfektionen, wie sie früher C. CHAGAS und TORRES erzielt haben, können dann einmal vorkommen, wenn die Wanzen vor weniger als 8 Tagen bereits einmal infiziertes Blut gesogen haben und beim Stich das alte Blut zunächst wieder in den Stachel hochbringen. Denn es besteht die Möglichkeit, wie DIAS zeigen konnte, daß sich die Erreger etwa 8 Tage im Vorderdarm des Insektes halten können, ehe sie sich in nichtinfektiöse Leishmaniaformen umgewandelt haben. Eine Weiterverbreitung der Erkrankung durch infizierte Speicheldrüsen, wie sie für die Glossinen nachgewiesen ist, kommt für Triatoma nicht in Frage. So schlugen auch neuerliche Versuche von E. CHAGAS fehl, durch Stich eine Infektion zu erzielen. Zur Vermeidung von Irrtümern muß man also die Wanzen mindestens 3—4 Wochen hungern lassen.

Ebensowenig haben sich bis jetzt Erkrankungen durch Aufbringen von Ausscheidungen erkrankter Wanzen auf die unverletzte Haut beim Menschen erzeugen lassen (E. CHAGAS), wohl aber ging im Tierversuch (Meerschweinchen und weiße Maus) (BRUMPT, DIAS) die Infektion an. Dagegen erzielte man bei Mensch und Tier das Übergehen der Parasiten in die Blutbahn, wenn man auf die Schleimhaut (Augenbindehaut, Mund, Darm,) parasitenhaltige Ausscheidungen brachte.

E. CHAGAS faßt seine Versuche über das Eindringen der Parasiten, in denen er 7 Kranke, die an unheilbaren Erkrankungen (Ca mit Metastasen usw.) litten, mit Trypanosomen von 3 Chagasstämmen auf verschiedene Weise infiziert hatte, noch einmal in einer neuen Arbeit zusammen.

Eine „initiale Blutphase" läßt sich nur bei Verwendung von ungewöhnlich viel ausgewachsenen Trypanosomen erzielen. Die Einverleibung von metacyclischen und Crithidiaformen aus dem Hinterende des Wanzendarmes erzeugt nur ein vorübergehendes Auftreten dieser Parasiten im Blut, und zwar deshalb,

weil die metacyclischen Formen eine große Fähigkeit haben, in die Gewebe einzuwandern. Am Ort ihres Eindringens entwickelt sich nach etwa 14 Tagen ein entzündliches Exsudat, in dem manchmal Leishmaniaformen gefunden werden. Wahrscheinlich erfolgt bei natürlicher Infektion an der Eintrittsstelle eine Vermehrung der Erreger. Ein Teil der ausschwärmenden Parasiten wird im Blut zerstört, die Reste wandern metastatisch ins Gewebe und setzen den bekannten Kreislauf fort. In den Organen treten Abwehrentzündungen auf, durch die die Trypanosomen teilweise vernichtet werden. Bei der künstlichen Infektion sind die Entzündungsvorgänge geringer als bei der natürlichen Infektion. Damit die Infektion angeht, sind ziemlich erhebliche entzündliche Reaktionen notwendig.

Für den Erwachsenen sind die Parasiten wenig virulent, stärker dagegen für Kinder in den ersten Lebensjahren und für Frauen während der Schwangerschaft. Im späteren Lebensalter haftet eine Infektion erst nach wiederholten Superinfektionen. Die nervösen Formen der Chagaskrankheit bei Kindern in den ersten Lebensjahren sind vorzugsweise durch placentare Übertragung bedingt.

Vielleicht gibt es auch noch virulentere Stämme als die verwendeten; allerdings sind nach Chagas keine Anhaltspunkte hierfür vorhanden.

Bei den natürlichen Infektionen befindet sich der Sitz der Veränderungen in den Zellen der parenchymatösen Organe und im Reticuloendothel. Dagegen spielt sich die künstlich erzeugte Infektion mehr in den Monocyten ab, und die Parasiten wirken mechanisch und durch ihr Toxin kaum zellzerstörend.

Tiere sind zum Teil viel empfindlicher, z. B. junge Hunde, bei denen schwere Organschäden auftreten, nicht aber das Tatú, das nur Gigantocysten und eine starke monocytäre Abwehrreaktion aufweist. Diese letzte Angabe steht jedoch in gewissem Gegensatz zu den Befunden von Mazza und Mitarbeitern, die schwer infizierte Tatús fangen konnten.

Nach den sehr genau ausgeführten Untersuchungen von Dias *müssen wir heute die Weiterverbreitung der Infektion durch Kot und Harn der infizierten Wanzen als die wichtigste Art der Verbreitung ansehen. Die auf diese Weise entleerten Erreger dringen durch die unversehrten Schleimhäute in die Blutbahn ein. Infektionen durch Stich, bei dem altes infiziertes Blut von der letzten Mahlzeit wieder hochgebracht wird und so in die Blutbahn gelangt, gehören zu den Ausnahmen. Allerdings steht die Frage noch offen, ob die Trypanosomen auch die unverletzte menschliche Haut durchwandern können. Dagegen ist eine Infektion durch die gesunde Haut beim Versuchstier (Meerschweinchen und weiße Maus) erwiesen.*

2. Übertragung von Insekt zu Insekt.

Da die hohe Infektionsziffer der Triatomen (bis zu 80%) sich auf dem Wege des Blutsaugens am Menschen und am Gürteltier nicht allein erklären läßt, so bleibt nur die Annahme übrig, daß die Übertragung viel häufiger von Insekt zu Insekt als vom Insekt auf den Menschen erfolgt. Gestützt wird diese Annahme durch Vorkommen von *Kanibalismus* und *Kotfresserei* bei verschiedenen Triatomenarten.

Bei einigen Triatomenarten haben Torres, W. H. Hoffmann und Brumpt nachgewiesen (Rhodnius prolixus, Triatoma rubrofasciata), daß hungrige

Individuen ihre eigenen Artgenossen und auch andere, wie die Bettwanze, anstechen und an ihnen saugen. BRUMPT hat besonders bei Triat. rubrofasciata festgestellt, daß sich Larven und ältere Artgenossen gegenseitig anfallen.

Die gleiche Beobachtung haben REICHENOW und DIAS gemacht, glauben aber, daß dieser Übertragungsmöglichkeit nicht allzuviel Bedeutung beigemessen werden darf. Denn Voraussetzung ist, daß das befallene Insekt selbst kürzlich trypanosomenhaltiges Blut in sich aufgenommen haben muß. Auch bei Panstrongylus geniculatus hat HASE viele Fälle gegenseitiger Angriffe gesehen (1932).

BRUMPT, HASE und W. H. HOFFMANN stehen mit REICHENOW, E. CHAGAS, MACHADO und DIAS auf dem Standpunkt, daß der Kanibalismus nur ein Sonderfall der Infektionsmöglichkeit der Triatomen untereinander ist, da diese Art der Ernährung bei weitem nicht von allen geübt wird. Dagegen lehnt TORRES auf Grund seiner Versuche an T. sordida und P. megistus das Vorkommen von Kanibalismus ab. W. H. HOFFMANN und HASE bemerken noch, daß die von den Artgenossen gestochenen Tiere nur wenig oder gar nicht darunter leiden.

Anders verhält es sich mit der Koprophagie, die bei einigen Triatomenarten nachgewiesen worden ist. BRUMPT sah bei Rhodnius prolixus eine besonders ausgeprägte Koprophagie. Deshalb glauben er und ROSENBUSCH, daß diese Art der Infektion von Insekt zu Insekt eine bedeutende Rolle spielt. Auch bei der Kotfresserei handelt es sich nach HASE um Sonderfälle. Ferner hat DIAS hungrige Larven von Triat. megista (in Brasilien) gefangen und nicht veranlassen können, Kot aufzusaugen. Trotz weiterer Versuche mit vielen anderen Arten hat er nie Koprophagie beobachten können.

Dagegen wäre einzuwenden, daß DIAS seine Versuche unter künstlichen Bedingungen in Petrischalen angestellt hat. Ob Koprophagie nicht doch in der Natur stattfindet, ist damit nicht widerlegt.

REICHENOW hat eine interessante Beobachtung gemacht, und zwar hat er in den von ihm untersuchten Triatomen noch eine andere Parasitenart gefunden, eine Schizogregarine, die er Machadoella triatomae nennt. Die Sporen dieser Gregarinen, die in den MALPIGHIschen Gefäßen schmarotzen, werden mit dem Kot ausgeschieden und können nur durch den Kot in andere Individuen gelangen. Bei 39% der von ihm untersuchten Triatomen in Las Viñas (Kaffefinca in Guatemala) fand er diese Gregarinen. Der Prozentsatz ist noch höher als bei den mit Trypanosomen infizierten Triatomen (29%), obwohl im letzten Falle noch die Übertragung durch einen Blutspender zu berücksichtigen ist. Da die Trypanosomen noch sehr viel empfindlicher gegen Austrocknung sind als die Gregarinensporen, ist die Übertragungsmöglichkeit letzterer auf dem Wege der Koprophagie sehr viel günstiger. Dieser Befund spricht auch dafür, daß die Trypanosomeninfektion der Insekten doch recht häufig durch Kotaufnahme entsteht, und zwar vermutlich in vielen Fällen gleichzeitig mit einer Schizogegarineninfektion.

DIAS nimmt zu der Frage Kannibalismus-Koprophagie in neuester Zeit auf Grund eigener Versuche noch einmal Stellung. Für Kannibalismus bei *T. megista* spricht folgende Beobachtung.

Eines Tages fand er junge Larven vollgesogen, entweder handelte es sich um Cölominhalt oder um den Inhalt der MALPIGHIschen Tuben von erwachsenen

Tieren. Die Untersuchung konnte bei 13 von 44 Larven, d. h. in etwa 29%, nach einiger Zeit metacyclische Trypanosomen in Entleerungen nachweisen. Da die Larven die 2. Häutung noch nicht erreicht hatten und da vor dieser eine natürliche Infektion sehr selten ist, müssen sich die Larven wohl an den Inhalt der Malpighischen Tuben der erwachsenen Wanzen infiziert haben.

Dagegen ließ sich trotz günstiger äußerer Bedingungen eine *Kotaufnahme* durch *T. megista* wieder *nicht* beobachten. Die Tiere, die sich in Petrischalen befanden, saugten den Kot nicht auf, sondern gingen ohne Nahrungsaufnahme nach einigen Tagen ein.

Die hohe Infektionsziffer der ausgewachsenen Tiere erklärt sich durch folgende Tatsachen:

1. Fast ausschließliche Blutnahrung. — 2. Langlebigkeit. — 3. Verschiedenheit der befallenen Wirtswirbeltiere und der Zwischenwirte. — 4. Die große Empfänglichkeit bei der Infektion. — 5. Die günstigen Entwicklungsmöglichkeiten im Insekt selbst. — 6. Möglichkeit dauernder Reinfektion bei Mensch und Tier. — 7. Gegenseitiges Anfallen.

Mit Recht betont Dias, daß mit dem Kot auch Crithidiaformen ausgeschieden werden, und daß sich diese bei zufälliger Kotaufnahme im Verdauungsschlauch der Triatoma in metacyclische Trypanosomen weiter entwickeln können. Es fragt sich außerdem — und hierüber sind unseres Wissens noch keine Untersuchungen angestellt worden —, ob nicht die zufällig aufgenommenen bereits fertig ausgebildeten Flagellaten unverändert den Verdauungsschlauch passieren können. Damit wäre ein weiterer Punkt gegeben, der die hohe Infektionsziffer der ausgewachsenen Wanzen erklären könnte.

Die jahrelangen und eingehenden soeben veröffentlichten Untersuchungen von W. H. Hoffmann lassen *dem gegenseitigen Anstechen eine erhöhte Bedeutung zukommen und es in wesentlich anderem Licht als bisher erscheinen.*

W. H. Hoffmann hat seine Beobachtungen an verschiedenen tropischen Baumwanzen, der Bettwanze und der Raubwanze *Triatoma flavida* Neiva gesammelt und ist der Auffassung, *daß es sich bei dem gegenseitigen Anstechen um eine Art Brutpflege handelt.* Die jungen Larven machen sich an die Mutter oder andere ältere Artgenossen heran, durchbohren den Chitinpanzer, saugen sich mit dem Saft dieser Tiere voll und erhalten auf diese Weise ihre erste Nahrung. Das ist wichtig für die Erhaltung der Art, denn die kleinen Larven sind noch zu zart, um sich selbständig durch Anstechen von Blättern oder Säugetieren zu ernähren. Dieses Saugen wird dadurch sehr erleichtert, daß die Wanzen ganz bestimmte „Nester" haben. Offenbar handelt es sich hier um einen für die Wanzen eigentümlichen Entwicklungsgang, der für ihre Fortpflanzung notwendig ist.

Die Entwicklung bis zum geschlechtsreifen Tier dauert bei Triatoma flavida 3—5 Jahre, und H. W. Hoffmann hat Insekten von der Larve auf die beschriebene Art bis zum erwachsenen Insekt großgezüchtet, ohne daß sie jemals Blut gesogen hätten.

„Die Erscheinung ist von besonderer Bedeutung für die Seuchenforschung, da die Larven mit der Nahrung zugleich gefährliche Krankheitserreger von den größeren Tieren aufnehmen können, ohne selbst mit den Krankheitsträgern oder Parasitenträgern unmittelbar in Berührung gekommen zu sein."

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß unter natürlichen Umständen vielleicht auch noch andere Insekten einmal als Träger von T. cruzi in Frage kommen können. So beobachtete URIBE in Venezuela, daß *Apiomerus pilipes*. FABR., auch ein Mitglied der Raubwanzen (Reduviidae), *Rhodnius prolixus* anfiel und aussog. Dagegen ging diese Wanze nicht an weiße Mäuse oder Menschen.

Ein Teil der überfallenen *Rhodnius* beherbergte *T. cruzi*, aber der Nachweis von metacyclischen Trypanosomen in den Ausscheidungen gelang niemals. Dagegen fanden sich bei der Sektion des *Apiomerus* eine schwärzlich-schmierige Flüssigkeit und ein massenhafter Befall des gesamten Verdauungsschlauches mit Flagellaten. Diese hatten das gleiche Aussehen wie die entsprechenden Formen von *T. cruzi* aus dem Darm von Rhodnius prolixus.

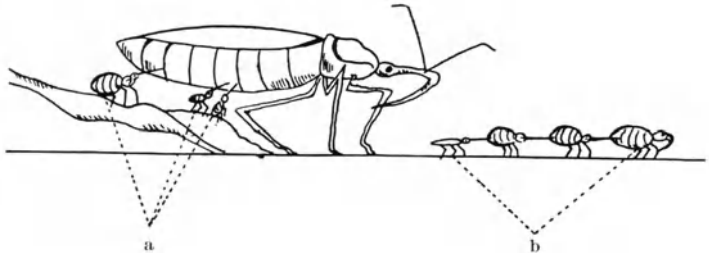


Abb. 12. Triatoma flavida (Hemipt) Cuba. a 3 Larven am erwachsenen Insekt saugend, b 4 Larven, eine an der anderen saugend. (Nach W. H. HOFFMANN, Habana.)

Etwas Ähnliches berichten ROMAÑA und SCHÜRMANN aus Argentinien. Auch sie wiesen in nicht blutsaugenden Insekten vom Genus *Apiomerus*, die aus einem Nest von Gürteltieren stammten, Flagellaten von *T. cruzi* nach. Die Überimpfung auf ein Meerschweinchen ging an, und es zeigten sich zahlreiche Trypanosomen im peripheren Blut, während sich histologisch keine Veränderungen ergaben. Dagegen mißlang die Infektion eines Gürteltieres. Diese Insekten greifen Triatoma infestans wütend an und fressen sie auf. Den gleichen Vorgang hat NEIVA von *Spiniger domesticus* beschrieben.

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse wird man eine vierfache Infektionsmöglichkeit für die Triatomen annehmen dürfen. Sie kommt erstens auf die Weise zustande, daß die älteren Insekten Blut vom kranken Menschen, Hund oder Gürteltier saugen. Zweitens ist sie dadurch bedingt, daß die jüngeren Insekten die älteren anstechen und sich so selbst einen Befall mit Parasiten zuziehen. Zum Dritten kann die Ansteckung rein mechanisch durch Verunreinigung mit infiziertem Kot anderer Insekten erfolgen, besonders wenn man in Betracht zieht, daß die Wanzen in Nestern zusammenhausen und hierdurch einer erhöhten gegenseitigen Infektionsgefahr ausgesetzt sind (Kontaktinfektion). Als Viertes ist echte Kotfresserei zu nennen. Ob sie in der Natur eine Rolle spielt, ist fraglich, da bisher nur ausnahmsweise und unter künstlichen Bedingungen eine Kotaufnahme erzielt worden ist.

Die Möglichkeit, daß andere Insekten, die mit Flagellaten befallene Triatomen gefressen und sich damit selbst infiziert haben, bei der Übertragung der Chagaskrankheit in Betracht kommen, ist praktisch gleich Null. Denn es handelt sich hierbei um nicht blutsaugende Tiere.

Natürliche Infektion bei verschiedenen Säugetieren.

1. Hunde. Als Blutspender für die Insekten kommen in den Häusern außer den Menschen auch noch die *Haustiere* in Frage. Da die Eingeborenen große Hundeliebhaber sind und stets mehrere Tiere im Hause halten, hat man in den Gegenden, aus denen infizierte Menschen kamen, Untersuchungen bei Hunden angestellt.

Mazza sah in dem Departement *El Carmen* (Prov. Jujuy, Argentinien) 6 Hunde von spontaner Tryp. cruzi-Infektion. Ein 3 Monate alter Hund mit Trypanosomen im Blut wurde in La Aguada gefunden; von dort kam auch ein akut erkranktes Kind. Nachforschungen über die Mutter und Geschwister des Hundes waren vergeblich. Ferner wurden 2 weitere 3 Monate alte Hunde, die reichlich Trypanosomen im peripheren Blut aufwiesen, entdeckt; auch die Mutter von diesen Hunden machte man ausfindig; sie zeigte aber keine Tryp. cruzi im Blut. Die restlichen 3 Hunde, 2 Monate alte Geschwister aus derselben Gegend, zeigten einen starken Befall mit Parasiten. Die Mutter dieser 3 Hündchen hatte auch reichlich Tryp. cruzi im Blut. Beim Verlauf dieser Blutuntersuchungen fand Mazza auch eine infizierte *Katze*, die aber nur sehr wenig Trypanosomen im Blut aufwies. Die Infektion wurde später nach der Autopsie in den histologischen Schnitten bestätigt.

Romaña machte in der Provinz *Santa Fé* (Argentinien) bei 16 jungen Hunden Blutuntersuchungen und stellte bei 3 Hunden eine Infektion mit Tryp. cruzi fest. Einer zeigte Gesichtsödem, die anderen hatten keine Krankheitserscheinungen. Von 91 Hunden aus der Stadt *Mendoza* erwiesen sich 7—8% als infiziert (Mazza, Miyara und Sanjurgo). *Hunde sind also in ziemlicher Anzahl Infektionsträger und offenbar in dieser Hinsicht gefährlicher als die wilden Tiere.* — In diesem Zusammenhang sei auf die deutlichen Parallelen mit dem Befall der Hunde an Kala-Azar in der alten Welt hingewiesen.

Auch Clark und Dunn untersuchten in einer Hütte in der Nähe von *Aguas Buenas (Panamá)*, aus der ein infiziertes Kind kam, 2 Hunde und eine Katze. Einer der Hunde war schwer mit Trypanosomen infiziert; die Untersuchung des anderen Hundes und der Katze hatten ein negatives Ergebnis. Die Hunde, die 3 oder 4 Monate alt waren, wurden ins Laboratorium gebracht, starben aber sehr bald, da sie sich in einem sehr schlechten Ernährungszustande befanden. Die Katze wurde noch einige Wochen beobachtet, aber es wurden keine Trypanosomen bei ihr im Blute gefunden. Es ist das erstemal, daß in dieser Gegend ein infizierter Hund beobachtet wurde. Clark und Dunn impften 2 Mäuse, 2 Ratten und 2 Meerschweinchen mit dem Blut des infizierten Hundes. Die Mäuse und Ratten bekamen jeder 0,5 ccm, die Meerschweinchen 1 ccm Blut. Alle 6 Tiere zeigten Trypanosomen im Blut.

Reichenow gibt an, daß die Infektion die Hunde nicht sehr angreift. Nach seinen Beobachtungen in *Guatemala* unterscheiden sich die infizierten Hunde überhaupt nicht von den gesunden. Erfolgt bei einigen der Tod, so ist dieser wohl auf die schlechte Pflege und Ernährung zurückzuführen. Er untersuchte 94 Hunde, in denen 3 mit Trypanosomen infiziert waren. Alle infizierten Hunde waren 3 Monate alt, d. h. von 12 Exemplaren dieses Lebensalters erwiesen sich 25% als Trypanosomenträger. Ebenso wies Dias infizierte Hunde in *Lassance (Minas Geraes)* (Brasilien) nach.

2. Katzen. Katzen spielen anscheinend in Argentinien eine gewisse Rolle, die aber — nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen zu urteilen — nicht an die Gefährlichkeit der Hunde als Virusträger heranreicht. — Denn bisher sind infizierte Katzen nur vereinzelt gefunden worden, bei einer ließen sich neben den Erregern im Blut auch in der Oberschenkelmuskulatur Cysten nachweisen (MAZZA; MAZZA, GERMINAL und BASSO). Neuerdings ermittelten MAZZA, MIYARA und SANJURGO in der Stadt *Mendoza* unter 46 Katzen ein infiziertes Tier.

Erst eine systematische Untersuchung aller Tiere kann eine endgültige Klärung bringen.

Das Vorkommen der natürlichen Infektion mit Tryp. cruzi ist bei wilden Tieren bisher geprüft worden an Gürteltieren, Opossum, Fledermäusen, Affen und Waldratten.

3. Gürteltiere. In Nordargentinien wurden zunächst von MAZZA 150 Gürteltiere (Dasypus novemcinctus) auf Parasiten untersucht, nur ein Tier erwies sich als verseucht, bei später gefangenen 80 Dasypus hybridus war auch nur ein Tier Trypanosomenträger. Diese Trypanosomen glichen Tryp. cruzi und konnten auf Meerschweinchen übertragen werden. Infektionsversuche mit Triatoma infestans bei Gürteltieren gelangen zunächst nicht, da die Wanzen an den Tieren nicht zum Saugen zu bringen waren. Dagegen ließ sich eine Infektion in Übereinstimmung mit den Beobachtungen in Brasilien durch die Verwendung von Panstrongylus geniculatus erzielen. Spätere Übertragungsversuche mit T. infestans von ROMAÑA und SCHÜRMANN waren dagegen mit Erfolg gekrönt.

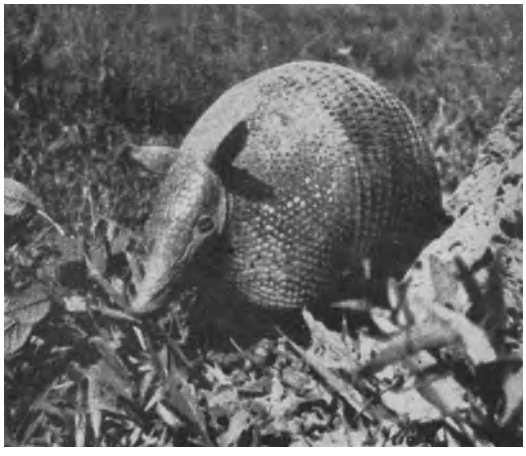


Abb. 13. Neunbindiges Gürteltier (Dasypus novemcinctus L.).

Bei späteren Forschungen stieg der Infektionsindex bei den im Chaco Argentino als Parasitenträger befundenen Gürteltieren auf 36%.

Bis jetzt haben MAZZA, ROMAÑA und SCHÜRMANN, MAZZA MIYARA und DRIOLLET folgende Gürteltiere als Trypanosomenträger nachweisen können:

Dasypus novemcinctus	1 von 150 Tieren und	3 von 18 Tieren[1]
„ hybridus	1 von 80 Tieren	
Chaetophractus vellerosus	vellerosus GRAY	2 von 7 Tieren[2]
„ „	pannosus THOS	6 von 6 Tieren
Zoëdyus pichy caurinus	. . . . .	1 Tier

[1] Von den darunter befindlichen 8 jungen Tieren waren 3 befallen. Das erste Tier wies Trypanosomen im Blut auf, aber keine Parasiten im Gewebe. Die beiden anderen hatten dagegen neben reichlich Erregern im Blut auch noch sog. Riesencysten (s. S. 427), außerdem litt eines dieser Tiere an Geschwüren.

[2] Bei diesen Tieren kommt Sacrocystis im Gewebe vor, man muß daher sehr genau untersuchen, ob es sich tatsächlich um Trypanosomen handelt.

Das letzte Tier ließ zwar keine Teilungsformen in den Geweben erkennen, aber es konnten Mäuse mit dem Blut infiziert werden. Über die histologischen Befunde bei den Mäusen wird leider nichts mitgeteilt.

Die 6 Chaetopractus pannosus waren schwer infiziert und wiesen im Herzen und der quergestreiften Muskulatur massenhaft Leishmaniaformen auf.

In *Brasilien* fand Chagas (besonders im Staate Minas Geraes) 46—50% der Gürteltiere (Tatusia novemcincta) mit Trypanosomen infiziert. Meistens wurden als Überträger Triat. infestans, in einer anderen Art auch Triat. geniculata festgestellt (Chagas und Torres). Chagas mißt der *Übertragung der Krankheit durch Gürteltiere eine große Bedeutung* bei, *besonders bei der nervösen Form des Menschen.* Durch Überimpfung von infizierten Gürteltieren auf Hunde erhielt er ein besonders neurotropes Virus. Auch Villela und Torres impften 39 Hunde mit einem Stamm von Tryp. cruzi, der von Tatusia novemcincta isoliert und durch erfolgreiche Impfung auf andere Tiere in der Virulenz gesteigert worden war und beobachteten das Auftreten von Encephalo-Myelitis mit Ataxien, Lähmungen und Krämpfen. Ebenso fand Dias 4 infizierte Gürteltiere in Lassance (Minas Geraes). Die brasilianischen Gürteltiere der endemisch verseuchten Gebiete sind nach C. Chagas praktisch alle Virusträger.



Abb. 14. Verteilung der infizierten Gürteltiere in Südamerika.

Brumpt und Gomez vermuteten im *Mocó (Cerodon ruprestis*, Brasilien) einen Virusträger, weil sie in seiner Behausung infizierte T. chagasi gefunden hatten. In 30 genau untersuchten Tieren konnte Torres weder Parasiten im Blut noch in den Geweben ermitteln.

In *Panamá* fingen Clark und Dunn 28 Gürteltiere (Armadillos: Dasypus novemcinctus) und hatten bei 6 Tieren ein positives Ergebnis. Interessant ist es, daß von den 6 positiven Armadillos nur eins erwachsen war; dieses Tier hatte nur eine leichte Infektion. Die andern 5 Tiere waren jung, etwa 2 bis 3 Monate alt, 3 von den 5 waren aus einem Wurf von insgesamt 5; die anderen beiden dieses Wurfes waren aber nicht verseucht. Man darf aus dieser Beobachtung schließen, daß die meisten Armadillos in Panamá während ihrer frühen Jugend angesteckt werden. Wenn die Tiere älter werden, verschwindet die

Infektion, oder die Trypanosomen sind so spärlich im Blute vorhanden, daß sie selten nachgewiesen werden können.

Infektionsversuche an 2 Meerschweinchen mit Trypanosomen von einem leicht erkrankten Gürteltier waren negativ (0,5 ccm Blut in die Bauchhöhle). *Man darf erst dann ein Tier als nicht infiziert betrachten, wenn auch die gewebliche Untersuchung (Herz, Muskulatur) einen negativen Befund ergibt.* REICHENOW fand bei 2 Gürteltieren in *Guatemala* keine Trypanosomen.

4. Opossum. Nachdem ROBERTSON 1929 ein Opossum mit natürlicher Tryp. cruzi-Infektion in *Honduras* gefunden und in zahlreichen Versuchen die Übereinstimmung des Erregers mit den bekannten Trypanosomen der Chagaskrankheit festgestellt hatte, stellten auch CLARK und DUNN in *Panamá* weitere Nachforschungen an. 81 Opossums (Didelphys marsupialis etensis ALLEN) wurden untersucht, davon erwiesen sich 20 mit Trypanosomen infiziert. Die Zahl der im Blut gefundenen Trypanosomen schwankte stark (von 1—28 im dicken Tropfen). Jedoch zeigte die größte Zahl der Tiere nur leichte Infektion. WOOD rechnet mit der Möglichkeit einer Infektion der *kalifornischen* Opossums.



Abb. 15. Opossum (Didelphys marsupialis).

In *Venezuela* ist nach TEJERA *Didelphys aurita* infiziert. Nach den Untersuchungen von MAZZA und ROMAÑA in der Provinz Santa Fé *(Argentinien)* war von 4 und 12 *Didelphys paraguayensis* je 1 Tier befallen, ebenfalls das einzige gefangene Exemplar von *Lutrelia crassicaudata paranalis*. Übertragungsversuche auf weiße Mäuse und Ratten mißlangen, dagegen fanden sich bei Lutrelia Leishmaniaformen in der Muskulatur. Das Blut von Tolypentes matacos enthielt keine Trypanosomen, aber die Infektion mit weißen Mäusen verlief positiv. Ferner erwiesen sich als verseucht je ein Exemplar von *Grisonella Shiptoni* THOS. und Nasua solitaria cinerascens LÖMB. Das erste Tier zeigte schwere gewebliche Veränderungen mit Trypanosomen. Bei dem zweiten Tier ließ sich außer Trypanosomen im Blut kein krankhafter Befund erheben.

5. Fledermäuse. Nach WENYON haben zahlreiche Forscher Trypanosomen in Fledermäusen aus Europa, Afrika, Indien, Südamerika u. a. gefunden. Die Trypanosomen sahen Tryp. cruzi sehr ähnlich, wurden aber trotzdem für eine andere Art gehalten.

1916 fanden ITURBE und GONZÁLEZ bei Vampirops lineatus Trypanosomen, die sie als T. cruzi ansprachen. Im peripherischen Blut sahen sie Formen mit Längsteilung, in Lungenausstrichen fanden sie Gebilde, die in den Kreis der ungeschlechtlichen Teilungsformen zu gehören schienen. Leider sind die ihrer Arbeit beigegebenen Bilder so undeutlich, daß man sich von dem Aussehen der beschriebenen Parasiten keine einwandfreie Vorstellung machen kann. — Im ganzen waren 65 Fledermäuse — anscheinend verschiedene Arten — untersucht worden.

Clark und Dunn prüften daraufhin 161 Fledermäuse von 5 verschiedenen Spezies in Panamá und fanden bei 30 = 18,6% Trypanosomen. Die infiziert befundenen Tiere verteilen sich wie folgt.

Art.	Untersucht	Infiziert	%
Hermiderma perspicillatum aztecum (Saussure)	75	18	24
Phyllostomus hastatus panamensis (Allen)	37	8	21,6
Uroderma bilobatum Peters	15	1	6,7
Glossophaga sorcina leachii (Gray)	13	1	7,7
Artibeus jamaicensis jamaicensis Leach	8	2	25
Molossus sinaloae Allen	13	0	0

56 Tiere wurden am Leben gelassen, davon fanden sich im ersten Ausstrich bei 23 — muß 43 heißen (Verf.) = 76,6% Trypanosomen, von den Untersuchungen am 2.—6. Tage erwiesen sich weitere 7 Tiere positiv, zusammen waren 50 von 56 Fledermäusen Trypanosomenträger = 89,3%. So erwiesen sich z. B. von einem Fang von 34 Hermiderma perspicillatum aztecum 12 infiziert.

Die Trypanosomen ließen sich auf weiße Ratten, Meerschweinchen und Hunde übertragen, und es traten teilweise ziemlich schwere Erkrankungen auf.

Nach ihrer Auffassung hatten Clark und Dunn Tryp. cruzi in der Hand, wie aus ihren eigenen Worten hervorgeht:

"Therefore, as a result of our findings during these investigations, we feel quite confident that the trypanosomes found by us in the bats of Panamá were Tryp. cruzi. This conviction is due not wholly to the similarity of morphology of the trypanosome but also to the other circumstances involved. We found an infected opossum, many infected bats and numeros infected Triatoma in the same chamber of a cave and this cave was only a comperatively short distance from the habitations of the human cases. In addition, the trypanosome of the bat was transmitted to laboratory animals and we look upon this as evidence of considerable weight."

Demgegenüber ist festzustellen, daß Angaben über histologische Untersuchungen, die wohl als wichtigster Beweis gelten müssen, leider fehlen. Es ist also nicht mit Sicherheit zu sagen, ob es sich tatsächlich um Tryp. cruzi gehandelt hat.

Bei 22 in Lassance (Minas Geraes, Brasilien) untersuchten Fledermäusen (Phyllostomidae) erwiesen sich 5 als Trypanosomenträger. Die Erreger ähnelten recht Tryp. cruzi, aber Überimpfungen auf Meerschweinchen gingen nicht an. Drei Fledermäuse wurden histologisch nachgesehen, bei einer fanden sich Teilungsformen in den Geweben. Das Tier war schwer befallen. Lunge und Dünndarm zeigten Zellen mit zahlreichen Leishmaniaformen. Vermutlich lag hier T. vespertilionis vor. Jedoch sprechen die durch die Trypanosomeninfektion bedingten Gewebsveränderungen dafür, daß vielleicht außerdem noch eine Infektion mit dem Tryp. cruzi bestanden haben kann, das mit T. verspertilionis nahe verwandt ist (Dias).

In der Provinz Jujuy (Argentinien) fand Mazza ebenfalls in Fledermäusen Nyctinomus macroti Trypanosomen, die er für Tryp. cruzi hält. Seine Gründe sind folgende: erstens ist die Zahl der trypanosomentragenden Triatomen sehr hoch und zweitens sind in der gleichen Gegend schwere Erkrankungen beim Menschen festgestellt worden.

Diese Schlußfolgerungen sind nicht ganz überzeugend. Es fehlen die histologischen Befunde bei den Fledermäusen, außerdem macht T. vespertilionis, das gewöhnlich bei Fledermäusen vorkommt, histologisch ähnliche Veränderungen wie Tryp. cruzi., so daß die Unterscheidung, welche Infektion vorliegt, manchmal nicht ohne weiteres gefällt werden kann.

Später fand MAZZA in der Stadt Jujuy bei einem anderen Exemplar die gleichen Trypanosomen. Verimpfungen auf weiße Mäuse verliefen negativ, desgleichen die histologische Untersuchung der Fledermaus und der weißen Mäuse.

ROMAÑA untersuchte 62 (nicht 63, wie angegeben!) Fledermäuse aus Villa Ana (Provinz Sante Fé) und Umgebung, und zwar

9 *Mycrotus levis* — 1 mit T. cruzi(?), 2 mit Mikrofilarien
34 *Saturnia lilium*
19 *Nyctinoromus macitis*
62 Tiere zusammen.

Das Trypanosom sah T. cruzi morphologisch sehr ähnlich. Die Fledermaus zeigte keine histologischen Veränderungen, ebenso verlief eine Überimpfung von dem Fledermausblut auf eine weiße Maus negativ. Auch sechs reine Larven von T. infestans, die an die Fledermaus angesetzt worden waren, erwiesen sich als nicht infiziert. Nach der Auffassung von ROMAÑA handelt es sich um ein Schizotrypanum einer neuen Gruppe (T. vespertilionis).

In der Umgegend von Lassance (Minas Geraes) untersuchte DIAS 22 Fledermäuse Phyllostomus hastatus Pallas. Fünf von ihnen erwiesen sich als Trypanosomenträger. Drei Tiere wurden histologisch untersucht, davon hatten zwei wenig Erreger im Blut, das dritte, schwer infizierte Tier, hatte als einziges einen positiven Befund. Es ist aber noch fraglich, ob Tryp. cruzi oder das sehr ähnliche T. vespertilionis vorgelegen hat; denn Laboratoriumstiere ließen sich nicht infizieren. Möglicherweise war auch eine Doppelinfektion vorhanden, oder es war ein anderes Trypanosom.

REICHENOW untersuchte in Guatemala (Las Viñas, Finca Sabanetas, Concepcion) 15 Fledermäuse von einer Art, die am Tage unter die Dächer der Wohnhäuser schlüpfen. Trypanosomen wurden trotz wiederholter Untersuchungen bei diesen Tieren nicht gefunden; auch Übertragungsversuche mit dem Blut dieser Tiere auf Meerschweinchen waren erfolglos.

Die Frage, ob die in den Fledermäusen gefundenen Trypanosomen *T. cruzi* sind oder nicht, unterzieht DIAS einer sehr eingehenden und gründlichen Betrachtung. Die wichtigsten Fledermausfamilien sind: *Vespertilonidae* mit 9 Spezies und die *Phyllostomidae*. In Mittel- und Südamerika sind mit Trypanosomen befallen 8 Spezies und 4 Subspezies in den Familien *Noctilionidae*, *Mollossidae*, *Vespertilonidae* und *Phyllostomidae*. Von den brasilianischen Spezies sind 5 infiziert.

1. *Phyllostomus hastatus* (PALLAS), wichtigste Spezies. — 2. *Myotis nigricans* (WIED.). — 3. *Carollia perspicillata* (L.). — 4. *Nyctinormus macrotus* (GRAY). — 5. *Dirias albiventer* (SPIX).

Es finden sich zwei Typen von Parasiten: große Formen = *T. vespertilionis*, wie T. cruzi; kleine Formen = *T. megadermae*, die vorzugsweise in Afrika vorkommen.

Zweifelhaft ist, ob *T. megadermae, heybergi, morinorum* und *pteropi* alle gut unterscheidbare Parasiten sind.

Die Parasiten bei *Phyllostomus hastatus* verhalten sich wie *T. cruzi*. Leishmaniaformen sind nachzuweisen in der Magen- und Darm- und der quergestreiften Muskulatur. Die Vermehrung von T. megadermae bedarf noch der Aufklärung.

Als Überträger kommen in Frage *Cimex pipstrelli, Acarien (Leiognathus arcuatus, L. laverani)*. Für Amerika sind die Überträger noch unbekannt. Künstlich lassen sich nach den Erfahrungen von Dias an *Phyllostomus hastatus* infizieren: *Panstrongylus megistus, Triatoma sordida, Rhodnius prolixus, Psammolestes coreodes, Cimex lectularius* und *Ornithodorus moubata*. An *Carollia perspicillata* wurde nur ein Übertragungsversuch mit 3 *Panstrongylus megistus* gemacht. Er verlief negativ, Untersuchungen 98 Tage nach dem Saugen konnten in den Ausscheidungen der Wanzen keine Parasiten nachweisen. Anscheinend sind die übertragenden Insekten in Brasilien nicht weit verbreitet.

Die Entwicklung der Erreger im Insekt geht genau so vor sich bei *T. cruzi*. Kulturen lassen sich leicht gewinnen und halten ohne Überimpfung 3 Monate. Die Überimpfung ist nicht schwierig, meist finden sich Crithidiaformen und metacyclische Trypanosomen. Die Virulenz wird anscheinend nicht beeinflußt.

Spezies	Untersucht	Infiziert
Phyllostomus hastatus	128	25 = 19,5%
Alle anderen Spezies (s. oben 2—5)	352	4 = 1,1%
Zusammen	480	29 = 6,0%

Die Infektion der Fledermaus erstreckt sich über einen langen Zeitraum und verläuft nicht schwer. Die künstliche Infektion, die leicht erzielt werden kann, zeigt geweblich den gleichen Ablauf wie bei der natürlichen Infektion.

Dias führte zahlreiche Verimpfungen auf Meerschweinchen, weiße Maus, Hund, Kaninchen, Katze, Gürteltier, Affe, Seidenaffe und Opossum aus. Von im ganzen 99 Versuchen, bei denen 40mal Fledermausblut, 27mal Kulturen, 25mal Darminhalt von Insekten, die an infizierten Fledermäusen gesogen hatten, und 7mal Insekten verwendet wurden, die durch Kulturen infiziert worden waren, gelang nur ein einziges Mal eine vorübergehende Infektion einer weißen Maus. In der Darmmuskulatur ließen sich Leishmaniaformen nachweisen.

Die Fledermaustrypanosomen widerstehen der Einwirkung von normalem menschlichem Serum, den Seren Chagaskranker und dem Serum verschiedener Tiere.

Für T. cruzi sind folgende Fledermausspezies empfänglich: *Nyctinomus macroti. — Epomorphus wahlbergi haldemani. — Carollia perspicillata azteca. — Phyllostomus hastatus panamensis. — Histiotus velatus. — Phyllostomus hastatus.* Die Tiere sind sehr widerstandsfähig und zeigen nur vorübergehend Trypanosomen im Blut, selbst bei Verwendung von hochinfektiösem Blut.

Verfasser zieht aus seinen sehr ausgedehnten und sorgfältig durchgeführten Untersuchungen den Schluß, daß sich bisher eine genaue Einteilung etwaiger verschiedener Trypanosomenstämme (T. vespertilionis, T. cruzi) **nicht** *durchführen läßt. Vielleicht gehören sie beide zur gleichen Spezies und sind nur Abarten desselben Parasiten.*

Im ganzen hat Verfasser 480 Fledermäuse aus 16 verschiedenen Spezies untersucht. Als infiziert erwiesen sich (s. Tabelle oben S. 407).

Ein *Eichhörnchen* (Panamá), das zahm in einer Hütte lebte, in der 2 Kinder erkrankt waren, untersuchte DUNN und fand Trypanosomen im Blut, die ihrer Gestalt nach Tryp. cruzi glichen. Er nahm sie auch als solche an. Wahrscheinlich hat das Eichhörnchen seine Infektion zur selben Zeit wie die Kinder erhalten.

6. Affen. 1924 berichtete CHAGAS noch über einige natürlich infizierte Affen aus Nordbrasilien (Chrysotrix scireus). Die Trypanosomen dieser Affen erwiesen sich für junge Hunde sehr pathogen und bildeten in der Herz- und Skeletmuskulatur dieser Tiere die für Tryp. cruzi charakteristischen Vermehrungscysten. Beim Meerschweinchen verlief die Infektion chronischer.

Alle natürlich infizierten Säugetiere wurden bisher mit einer Ausnahme nur im tropischen und subtropischen Amerika gefunden. MALAMOS *beschreibt nämlich eine Trypanosomeninfektion bei javanischen Cynomolgusaffen.* Er glaubt, daß es sich um eine Tryp. cruzi-Infektion handelt, da diese Trypanosomen sich in bezug auf ihre Morphologie und Vermehrung in den inneren Organen und in ihrer Übertragbarkeit auf Triatomen genau wie der Erreger der Chagaskrankheit verhielten.

Bei 4 jungen Cynomolgusaffen, die von NAUCK und MALAMOS zwecks Affen-Malariaversuchen fürs Tropeninstitut in Hamburg angekauft waren (sie waren vor ganz kurzer Zeit dort eingetroffen), wurde Tryp. cruzi festgestellt. Keiner der infizierten Affen zeigte klinische Erscheinungen. Es fiel MALAMOS nur auf, daß die Tiere während der mehrere Monate dauernden Beobachtungszeit in der Entwicklung zurückblieben. Diese Erscheinung kann aber wohl nicht nur auf die Trypanosomeninfektion zurückgeführt werden, da außerdem noch bei den Tieren eine Malaria bestand. Die Infektion wurde mit Erfolg auf andere niedere Affen (Cynomolgus, Rhesus, Cercopithecus) übertragen, ebenfalls auf weiße Mäuse, gelegentlich auch auf Ratten. Die Trypanosomenbefunde im peripheren Blut waren wechselnd; manchmal ließen sich täglich, zwar nur in geringer Anzahl, Trypanosomen nachweisen, dann waren wieder zeitweise trotz langen Suchens die Befunde negativ.

7. Ratten. In Kalifornien kommen als Virusträger Waldratten (Neotoma fuscipes macrotis) in Frage, vielleicht auch noch ein paar Mäusespezies und das Virginiaopossum, das in Nestern von Waldratten angetroffen wurde.

Zusammengefaßt zeigen die Untersuchungsergebnisse *unter den Haustieren*, daß der *Hund das wichtigste Wirtstier* für Tryp. cruzi ist. Die Trypanosomenbefunde sowohl von MAZZA und ROMAÑA in Argentinien als auch von CLARK und DUNN in Panamá und von REICHENOW in Guatemala weisen auf die Bedeutung der Hunde als Infektionsquelle hin. Allgemein machen die Tiere trotz oft reichlich vorhandenen Parasiten im Blut einen gesunden Eindruck. CLARK und DUNN stellten indessen bei einem Hunde, der aus einer Hütte mit einem kranken Kind stammte, auch eine schwere Infektion fest. Trotz der starken Trypanosomeninfektion sterben die Hunde nicht daran, ihr Tod ist vielmehr häufig auf den schlechten Ernährungszustand zurückzuführen. Dies war auch der Fall bei dem von CLARK und DUNN gefundenen Hund. Wahrscheinlich spielt die *Katze* ebenfalls eine Rolle als Überträger. Jedoch haben bisher nur MAZZA und Mitarbeiter einige mit Tryp. cruzi infizierte Katzen gefunden. Hier bedarf es noch weiterer Feststellungen über den Parasitenbefall. Von *wilden Tieren* hat man Gürteltiere, Opossum, Fledermäuse und Affen untersucht.

Besondere Wichtigkeit mißt man der Infektion bei Gürteltieren bei. Man hat verhältnismäßig viele mit Tryp. cruzi verseuchte Gürteltiere (Tatusia novemcincta) beobachtet. Vor allen Dingen fand man in den Höhlen dieser Tiere viele Exemplare von Triatoma infestans, geniculata und pallescens, von denen 40% infiziert waren. Durch das enge Zusammenleben der Gürteltiere mit den Wanzen ist eine dauernde Möglichkeit der gegenseitigen Infektion gegeben. Besonders hoch ist die Zahl der infizierten brasilianischen Gürteltiere (Chagas 46—50%, Clark und Dunn von 28 Tieren 26 infiziert). Außerdem haben die infizierten Tiere noch dadurch eine große Bedeutung, weil sie die nervöse Form der Chagaskrankheit übertragen, wie Versuche an Hunden beweisen.

Ferner erwiesen sich von 81 untersuchten *Opossum* 21 als infiziert (Clark und Dunn).

Auch bei verschiedensten Arten von *Fledermäusen* konnte angeblich Tryp. cruzi im Blut festgestellt werden (Clark und Dunn). Dagegen konnte Reichenow diese Befunde an Fledermäusen, die in den menschlichen Behausungen leben, nicht bestätigen. Bei den von Wenyon erwähnten Trypanosomenbefunden an Fledermäusen aus Europa, Indien, Afrika und anderen Ländern handelt es sich wohl kaum um Tryp. cruzi, da alle Beweise fehlen. — Auch bei einem *Eichhörnchen*, das zahm in einer Eingeborenenhütte lebte, wurden Tryp. cruzi gefunden.

Es zeigt sich also, daß an sich alle Säugetiere, die in den Wohnhäusern mit infizierten Menschen zusammenleben, empfänglich für die Schizotrypanuminfektion sind. Die oft mit zahlreichen Parasiten behafteten Tiere weisen fast in allen Fällen keine Krankheitserscheinungen auf, vorausgesetzt, daß sie sich in normalem Körperzustand befinden. Gerade deswegen sind sie für die Verbreitung der Chagaskrankheit von größter Bedeutung.

Zusammenfassend haben sich bisher bei folgenden Säugetieren Trypanosomen vom Typ des T. cruzi nachweisen lassen. Hierbei sind bei den mit (?) versehenen Tieren zwar morphologisch ähnliche Parasiten aufgefunden, aber Untersuchungen über etwaige histologische Veränderungen nicht angestellt worden.

Malamos äußert sich hierüber folgendermaßen: „... Als dem Schizotrypanum ähnlich sind wohl nur das von Brumpt bei Mac. cynomolgus (Java) = T. vickersae, sehr wahrscheinlich die von Terry bei Mac. rhesus (Indien) = T. rhesi, weiter das von Gonder und Berenberg-Gossler bei Brachyurus calvus (im Amazonasgebiet) = T. prowazeki und vielleicht das von Leger und Porry bei Ateles pentadactylus = T. devei festgestellte Trypanosom zu betrachten. Sichere Schiz. cruzi stellen die von Chagas bei Chrysothrix sciureus (nördliches Brasilien) gefundenen Parasiten dar."

„Die von uns gefundenen Trypanosomen wurden bei Mac. cynomolgus-Affen aus Java festgestellt."

Zur Tiergattung Fledermäuse (Chiroptera) ist zu bemerken, daß auch hier noch nicht einwandfrei entschieden ist, ob es sich bei den gefundenen Trypanosomen um T. cruzi handelt oder um eine andere Spezies, T. vespertilionis, oder ob beide Trypanosomenarten identisch sind.

Im einzelnen sind folgende Säugetierarten befallen[1]:

[1] Hauptüberträger sind fett gesetzt.

1. Ordnung *(Pitheci, Affen)*.
   1. Familie *(Cebidae, Kapuzineraffen)*.
      a) *Chrysothrix sciureus.*
      b) *Bradyurus calvus*(?).
      c) *Ateles pentadactylus*(?).
   2. Familie *(Cercopithecidae, Meerkatzen)*.
      a) *Macacus cynomolgus.*
      b) *Macacus rhesus*(?).
3. Ordnung *(Carnivora, Raubtiere)*.
   1. Familie *(Felidae, Katzen), Haustier.*
      a) *Felis domesticus* (Katze).
   3. Familie *(Canidae, Hunde)*.
      a) ***Canis familiaris (Hund), Haustier.***
      b) *Pseudolopex culpaeus culpaeus* Mol.
   4. Familie *(Mustelidae, Marder)*.
      a) *Grisonella retallina.*
      b) *Grisonella shiptoni* Thos.
   5. Familie (Procyonidae, Kleinbären).
      a) *Nasua solitaria cinerascens* Lönnb.
7. Ordnung *(Chiroptera, Flattertiere)*.
   II. Unterordnung *(Microchiroptera)*.
   5. Familie *(Noctilionidae)*.
      a) *Dirias albiventer* Spix.
   6. Familie *(Molossidae)*.
      a) *Nyctinomus macrotis* Gray.
   7. Familie *(Vespertilionidae)*.
      a) *Myotis nigricans* Wied.
      b) *Myotis levis* Is. Geoffr.
   8. Familie *(Phyllostomidae)*.
      a) *Phyllostomus hastatus* Pallas.
      b) *Phyllostomus hastatus panamensis* Allen.
      c) *Carollia perspicillata* L. = Artibeus oder Phyllostomus perspicillatus.
      d) *Carollia perspicillata azteca* Saussure = *Hermiderma persp. aztec.*
      e) *Artibeus jamaicensis jamaicensis* Leach.
      f) *Uroderma bilobatum* Peters.
      g) *Glossophaga soricina leachi* Gray.
      h) *Vampyros lineatus* Geoffr.
8. Ordnung *(Rodentia, Nagetiere)*.
   2. Familie *(Sciuridae, Eichhörnchen)*.
      a) *Eichhörnchen* in Panamá (nicht näher bezeichnet).
   4. Familie *(Muridae, Mäuse)*.
      a) *Neotoma fuscipes macrotis* (kalifornische Waldratte).
12. Ordnung *(Edentata, Zahnarme)*.
   3. Familie ***(Dasypodidae, Gürteltiere).***
      a) *Dasypus novemcinctus novemcinctus.*
      b) *Dasypus hybrides.*
      c) *Dasypus novemcinctus fenestratus* Peters.
      d) *Dasypus sexcinctus* L. (Tatú peba).
      e) *Dasypus unicinctus* L. (Tatú bola).
      f) *Chaetophractus vellerosus vellerosus* Gray.
      g) *Chaetophractus vellerosus pannosus* Thos.
      h) *Zaedius minutus* Desm. = Zaedius pichy caurinus = Pichy.
13. Ordnung *(Marsupialia, Beuteltiere)*.
   2. Familie ***(Didelphyidae, Beutelratten).***
      a) *Didelphys marsupialis* } Opossumarten.
      b) *Didelphys marsupialis etensis* Allen } Opossumarten.
      c) *Didelphys aurita* } Opossumarten.
      d) *Didelphys paraguayensis.*
      e) *Didelphys virginiana*(?)[1].
      f) *Metachirus crassicaudatus* Desm. = *Lutrelia crassicaudata paranalis.*

Epidemiologie.

(Siehe auch Geographische Verbreitung, S. 378.)

Als Verbreiter der Chagaskrankheit kommen der Mensch und die Raubwanze in Frage. Außerdem darf man die Rolle der Haustiere, besonders der Hunde, die viel von den Eingeborenen gehalten werden, als Überträger nicht unterschätzen. Machte man bei Erkennung einer menschlichen Erkrankung eine Umgebungsuntersuchung bei den Haustieren, so fand man einige von ihnen fast immer infiziert. Teilweise sind auch dort, wo noch keine menschlichen Krankheitsfälle auftreten, die Haustiere wie Hund, Katze, einmal sogar eine Taube, mit Tryp. cruzi als verseucht erkannt worden. Wahrscheinlich sind die Haustiere die primär infizierten und schleppen die Krankheit dann in die Wohnhäuser ein. Besonders beachtenswert ist der Hund als Überträger, da er überhaupt keine Krankheitserscheinungen zeigt. Kofoid und Donat schlagen vor,

[1] Als Überträger aus Kalifornien von Kofoid vermutet, positive Befunde fehlen noch.

daß man alle Hunde entmilzen sollte. Es kommt dann bei den Tieren zu einer heftigeren Erkrankung und dadurch zu einem leichteren Erkennen der Infektionsquelle.

In der Natur läßt sich der Erreger im Tatú besonders häufig nachweisen. In Brasilien, in Argentinien, in Panamá und in Mexiko hat man Tryp. cruzi in diesem in Erdhöhlen lebenden Waldwirbeltier nachgewiesen. Neben anderen natürlich infizierten Wildtieren (Opossum, Affen, Fledermäusen und Waldratten) ist, nach Ansicht von C. Chagas, *der Nachweis von Tryp. cruzi in Gürteltieren aus den bekannten Krankheitsgebieten von größter Bedeutung für die Epidemiologie der Chagaskrankheit.* C. Chagas stellte in einigen Gegenden eine direkte Beziehung zwischen dem endemo-epidemischen Index und der Zahl der Tatús fest.

Die Tatsache, daß infizierte *Gürteltiere* sich auch in Gegenden finden, die von menschlichen Wohnstätten weit entfernt sind, legt den Gedanken nahe, daß diese Tiere als *Urwirt* der Parasiten *anzusehen* sind, während der Aufenthalt im Menschen und anderen Säugetieren erst eine spätere Anpassung darstellt. Denn es gibt viele Gegenden, in denen wohl infizierte Waldtiere und infizierte Raubwanzen gefunden sind, aber keine menschliche Erkrankungen. So ist in Brasilien das Gebiet der infizierten Triatomen ausgedehnter als das der bisher beobachteten Krankheitsfälle. Genau so verhält es sich in Argentinien. In Mittelamerika hat man schon lange bevor menschliche Erkrankungen bekannt wurden, mit Tryp. cruzi infizierte Wanzen gefunden. In Kalifornien (San Diego) ergaben Untersuchungen von Kofoid und McCulloch und etwas später von Kofoid und Donat, daß dort in Nestern von Waldratten lebende Triat. protracta im Darmtractus Trypanosomen beherbergen. Zunächst glaubte man, daß dieses Trypanosom, das man als Tryp. triatomae bezeichnete, vom Tryp. cruzi verschieden wäre. Denn es konnten zunächst keine Trypanosomen im Blute der Ratten, in deren Nestern die infizierten Wanzen lebten, nachgewiesen werden. Durch Infektionsversuche an weißen Ratten und Meerschweinchen wurde indessen von Kofoid und Donat festgestellt, daß die Trypanosomen in Morphologie, in der Art der Bewegung und Gewebseinwanderung denen von Chagas beschriebenen glichen. Diese Tryp. triatomae aus Kalifornien sind also identisch mit den Tryp. cruzi aus Brasilien. Danach dehnt sich das Gebiet des Insektwirtes der Trypanosomen auch auf den Südwesten der Vereinigten Staaten aus. Natürlich infizierte Säugetiere und menschliche Erkrankungen sind in dieser Gegend noch nicht beobachtet worden.

In Mexiko fand Hoffmann mit Tryp. cruzi infizierte Conorrhinus dimidiatus; er unterscheidet zwei Arten, die beide mehr im östlichen Teil von Mexiko (bis 20°) verbreitet sind: a) Conor. dimidiatus dimidiatus Latr.; b) Conor. dimidiatus maculipennis Stal. Auch (infizierte?) Gürteltiere (Dasypus novemcinctus) und Opossum (Didelphys virginia) wurden in dieser Gegend angetroffen. Das Fehlen von Berichten über menschliche Trypanosomiasis liegt wahrscheinlich daran, daß diese beiden Insektenarten im Walde leben, nur an Waldtieren schmarotzen und sich dem Menschen noch nicht angepaßt haben. In Vera Cruz fand Hoffmann (1928) Conor. dimidiat. maculipen. schon als Ektoparasiten des Menschen an. Er entdeckte zahlreiche Exemplare in den Mauerritzen von alten Häusern (s. S. 391).

Im allgemeinen haben die Wanzen eine gute Anpassungsfähigkeit. Triat. rubrofasciata, die früher nur in den Höhlen von Waldtieren lebte, trifft man

jetzt häufig in den Betten und Matratzen, in den Ecken der Häuser und in den Hundehütten; auch in Taubennestern hat man sie gesehen.

C. CHAGAS, VILLELA und ROCHA-LIMA behaupten, daß Panstrongylus megistus ausschließlich in menschlichen Behausungen lebt, also hausgebunden ist. Neu angebaute Häuser sind bereits nach 2 Jahren vollkommen von diesen Tieren verseucht. Durch die menschliche Siedlungstätigkeit in Mittel- und Südamerika hat sicher eine Art Umsiedlung der Wanzen vom Freileben zum Leben in Wohnungen stattgefunden, besonders bei den noch nicht flugfähigen Larven. Die Lebensmöglichkeiten in den menschlichen Behausungen sagen den Wanzen zum Teil besser zu als die ursprüngliche Lebensart, und zwar deswegen, weil bei dichter Belegschaft der kleinen Häuser der Nahrungserwerb und die Versteckmöglichkeiten für die Raubwanzen vorteilhafter sind.

C. M. AFRICA berichtet über drei Erkrankte, die von Triat. rubrofasciata gestochen wurden. Es kam nur zu leicht entzündlicher, lokaler Schwellung und starkem allgemeinem Juckreiz. Verfasser erwähnt diese Fälle, da er an die Möglichkeit einer Einschleppung der Chagaskrankheit durch ferienreisende Japaner aus den großen japanischen Siedlungen in Brasilien am Amazonenstrom nach Ostasien glaubt, und zwar besonders nach den Philippinen, auf die in den letzten Jahren viele Japaner eingewandert sind.

Überhaupt muß man daran denken, daß die Chagaskrankheit von einem ursprünglichen Ort leicht verschleppt werden kann, da sich die Wanzen auch mit Vorliebe im Sattelzeug von Reit- und Transporttieren aufhalten. REICHENOW beobachtete in Guatemala, daß die Chagaskrankheit dort zunächst nur in den südlicher gelegenen Kaffefincas Concepción und Las Viñas auftrat, während sie weiter nördlich erst viel später bekannt wurde. Auch infizierte Wanzen waren dort zunächst nicht zu finden. — Während der Erntezeit kommen die Arbeiter teilweise aus dem Norden von Guatemala auf die Kaffeeplantagen im Süden zur Arbeit und am Schluß der Ernte ziehen sie wieder in ihren Heimatsort zurück. Die in den nördlichen Teilen Guatemalas später auftretende Erkrankung der Eingeborenen ist sicher durch eine Verschleppung von infizierten Triatomen zu erklären. Diese Annahme läßt sich dadurch beweisen, daß die infizierten Wanzen in ganz Guatemala vorwiegend Triat. dimidiata sind.

Zusammenfassung. Epidemiologisch wichtige Faktoren sind als Überträger die infizierten Wanzen, die Waldwirbeltiere, besonders das Gürteltier und die Haustiere, vorwiegend Hunde. Da die meisten verseuchten Wanzenarten ursprünglich nur Schmarotzer der wilden Tiere waren und in deren Nestern und Höhlen lebten, trat in vielen Gegenden die Chagaskrankheit nur sporadisch auf. Die allmähliche Ansiedlung der Menschen hat die Wanzen durch ihre gute Anpassungsfähigkeit zu Parasiten des Menschen gemacht. Es kommt dadurch nicht nur zu örtlichen Erkrankungen, sondern auch die Verschleppungsgefahr ist in Rechnung zu setzen, wie die von REICHENOW beschriebenen Fälle zeigen.

Besteht ein Zusammenhang zwischen Kropf, Kretinismus und Chagaskrankheit?

Die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Kropf, Kretinismus und Chagaskrankheit wurde bereits in dem Abschnitt „Krankheitsverlauf" gestreift. Im folgenden sollen die Auffassungen der verschiedenen Forscher kurz gegenübergestellt werden. Die Ansichten, ob die Trypanosomeninfektion die Ursache des

endemischen Kropfes ist, der oft mit der Chagaskrankheit vergesellschaftet ist, sind geteilt. C. Chagas vertritt seinen Standpunkt, daß der Kropf infektiösen Ursprungs ist, durch folgende Thesen: 1. Die infizierten Triatomen sind die Voraussetzung des Kropfes. — 2. Wo keine Triatomen vorkommen, ist auch kein Kropf zu finden. — 3. In Brasilien gibt es keine mit Trypanosomen verseuchten Gegenden, wo der Kropf nicht vorkäme. — 4. Der endemische Kropf verbunden mit der Chagaskrankheit sind Folgen der Infektion mit Trypanosomen, die auf den Menschen durch Triatomen übertragen werden.

Durch die vielen Studien, die die verschiedenen Forscher über den Zusammenhang zwischen dem endemischen Kropf und der Chagaskrankheit (C. Chagas, Krauss, Rosenbusch, Niño, Mazza, Torres, Maggio, E. Chagas) gemacht haben, kann man folgendes *zugunsten* der Kropftheorie aufstellen:

a) Der Umstand, daß das hervorstechenste Symptom im akuten Stadium eine Art Myxödem ohne Veränderung der Nieren und des Herzens ist, spricht für eine infektiöse Ursache. Zwar findet man in den akuten Fällen lange nicht immer einen Kropf. Dies ist jedoch durch den kurzen Verlauf der Krankheit zu erklären. C. Chagas behauptet, daß fast alle Kinder, die in Häusern mit Triatomen leben, eine Schilddrüsenhypertrophie zeigen. Kinder, die unter denselben Lebensbedingungen leben, aber in triatomenfreien Häusern, weisen keine Schilddrüsenveränderungen auf.

b) Es besteht nach bisherigen Untersuchungen im Norden von Minas Geraes (Brasilien) eine Übereinstimmung in der Verbreitung des Kropfes und der infizierten Wanzen.

Auch in den subtropischen Gebirgsgegenden von Argentinien in den Provinzen Salta und Jujuy sind nach den Erfahrungen von Rosenbusch und Maggio der endemische Kropf und Kretinismus weit verbreitet. Der letzte ist dort in allen seinen Abstufungen wie Aphasie, Lähmungen und Intelligenzdefekten anzutreffen. 60—70% der Einheimischen sind in manchen Ortschaften dieser Gegend kropfig und beinahe ein Drittel ist kretinistisch. Infizierte Wanzen (bis 40%) wurden sowohl in Salta als auch in Jujuy gefunden.

c) Weiter spricht für die infektiöse Genese des endemischen Kropfes das Zusammentreffen der positiven Machado-Guerreiro-Reaktion mit dem Kropf. In Lassance (Minas Geraes, Brasilien) machte El Lacorte bei der Bevölkerung serologische Untersuchungen. Bei 79,6% von den Kropfträgern war die Machado-Reaktion positiv.

d) Beweisend wäre ebenfalls die Behauptung mancher Autoren, daß in einigen Gegenden Brasiliens weder der Kropf noch die Chagaskrankheit vorkommen, trotzdem dort infizierte Wanzen gefunden sind. Man nimmt an, daß die infizierten Triatomen dort von wandernden Eingeborenen eingeschleppt sind. Die Wanzen haben aber in der kurzen Zeit des Aufenthaltes der Menschen keine Gelegenheit, sich anzusiedeln.

Vielleicht sind die Ursachen, daß es in manchen Gegenden nicht zur Infektion kommt, aber auch anderer Natur. In Gegenden, wo die Zivilisation noch nicht fortgeschritten ist, und die hygienischen Verhältnisse noch sehr schlecht sind, ist die Möglichkeit für die Ansiedlung der Triatomen günstiger und daher auch für Ansteckungen. Villela und auch Chagas behaupten, daß man eine Beziehung zwischen den Gewohnheiten und der Lebensweise der Menschen und dem Vorkommen des Kropfes aufstellen kann. Sie sagen, daß die Triatomen in den

unzivilisierten Gegenden vorkommen und die Menschen infizieren. Der Kropf kommt bei dieser primitiv lebenden Bevölkerung tatsächlich auch sehr häufig vor.

e) Dort, wo man Fälle von Chagaskrankheit beobachtet hat, haben die Menschen auch Kröpfe.

f) Der sehr häufig vorhandene kongenitale Kropf kann dadurch erklärt werden, daß er durch intrauterine Infektion entstanden ist. Denn daß eine intrauterine Übertragung der Trypanose möglich ist, beweisen Versuche von NATTAN-LASSIER CAMPOS und E. VILLELA. Sie infizierten trächtige Meerschweinchen und Hunde. Es gelang ihnen, die Trypanosomen in den jungen Tieren nachzuweisen.

Als Beweis *gegen* den Ursprung des Kropfes durch *Tryp. cruzi-Infektion* wäre folgendes zu sagen.

a) Man hat Ödeme auch als Frühsymptom bei mit Surra infizierten Pferden und bei der Nagana beobachtet. Auch bei der Tryp. brucei und der Tryp. congolense-Infektion hat man ein abdominelles Ödem. Da das Ödem bei diesen Infektionen weder renal noch kardial bedingt ist und auch keinerlei Veränderungen der Schilddrüse vorkommen, spricht eine thyreogene Ursache bei dem Ödem nicht mit.

b) Ein brasilianischer Arzt, LÔBO LEITE, untersuchte im Innern von Minas Geraes die Kropfkranken. Er prüfte die folgenden im Distrikt Ouro Preto liegenden Ortschaften sehr gründlich: Queluz, Joaquin, Alto Maranhao, Congonhas do Campo, Ouro Blanco, Itatiaia, Carreiras, Sobrado Itaverava, Cattas Altas da Noruega, Parapitinga und Santa Rita. In sämtlichen Orten fand er Menschen mit Kröpfen, aber keine infizierten Wanzen. Nur in Itaverava und Cattas Altas da Noruega, die an der Grenze des untersuchten Gebietes liegen, waren verseuchte Triatomen.

In der Umgebung der Stadt Queluz fing LÔBO LEITE 12 Tatús und untersuchte sie auf Tryp. cruzi. Das Ergebnis war negativ. In den Häusern der Kropfträger sammelte er die Wanzen. Es zeigte sich, daß sie nicht infiziert waren. Um sich noch weiter über das negative Ergebnis der Infektion zu vergewissern, wurden etwa 20 Meerschweinchen mit dem Blut der Kropfkranken gespritzt und 4—5 Monate lang beobachtet. Sie hatten niemals Trypanosomen im Blut. Auch serologische Untersuchungen machte LÔBO LEITE. Bei 88 angestellten Reaktionen waren 65 negativ, 5 schwach positiv, 1 zweifelhaft und 17 verzögert. Von weiteren 49 Untersuchungen waren 35 negativ, 1 positiv und 1 zweifelhaft und 12 verzögert. In diesen von LÔBO LEITE genau untersuchten Ortschaften kommt der Kropf sehr häufig vor, aber keine Trypanosomeninfektionen, wie die oben erwähnten Untersuchungen zeigen. In seinen klinischen Erscheinungen ist der Kropf dieser Gegend, verglichen mit dem aus dem Norden von Minas Geraes, vollkommen übereinstimmend.

Diese Untersuchungen sind unbedingt ein Faktor, der gegen die Theorie eines durch Trypanosomen hervorgerufenen Kropfes spricht.

c) MAZZA hat in Argentinien (Santa Fé und San Juan) Fälle beobachtet, bei denen kein Kropf, wohl aber eine Tryp. cruzi-Infektion vorhanden war. Der Kropf kommt in dieser Gegend überhaupt sehr selten vor. Studien von MAGGIO, KRAUSS und ROSENBUSCH ergaben, daß in den Provinzen Cordoba, La Pampa und in Buenos Aires zahlreiche infizierte Wanzen sind, ohne daß man den Kropf, welcher nach CHAGAS doch eines der Kardinalsymptome der

Krankheit ist, beobachten konnte. Weiter hat Mazza in Villa Guillermina (in der Nähe von Cordoba) 250 Kinder untersucht, von denen keines einen Kropf hatte. Bei 35 Kindern = 15% zeigte sich nur eine leichte Hypertrophie des Isthmus thyreoideae.

Auch Reichenow hat in Las Viñas (Guatemala) den Befall der Schilddrüse überhaupt nicht beobachtet. Sowohl in Las Viñas und Umgebung wie auch in anderen Gebieten, in denen infizierte Triatomen festgestellt sind, kommt der Kropf nicht vor.

d) Azevedo machte Sektionen von Patienten, die an der akuten Tryp. cruzi-Infektion gestorben waren. Er berichtet von 5 Obduktionen. Es handelt sich um Kinder im Alter zwischen 7—20 Monaten, die in der Gegend von Lassance (Minas Geraes) lebten. Bei 3 von den Kindern hatten die Eltern, teils auch die Großeltern und Geschwister einen Kropf und waren kretinartig degeneriert. Die Kinder hatten bei der Geburt bereits kropfartige Erscheinungen, aber erst nach einigen Lebensmonaten traten Zeichen der Chagaskrankheit auf. Der Kropf kann also nicht mit der Trypanosomeninfektion zusammenhängen. Von den Müttern hatte keine während der in Frage kommenden Zeit eine Tryp. cruzi-Infektion durchgemacht, aber einen Kropf hatten sie alle. Nur ein Vater eines Kindes hatte die Chagaskrankheit, und zwar die kardiale Form. Bei einem der 5 Kinder wurden im mikroskopischen Präparat Trypanosomen gefunden. Pathologisch-anatomisch handelte es sich teils um eine diffuse, kolloides, mikrofollikuläres, teils um eine diffuse, parenchymatöses Struma der Neugeborenen, und deren Mischformen.

e) Bei den vielen experimentellen Infektionen an den Säugetieren berichtet keiner der Autoren über die Prädilektion des Tryp. cruzi in der Schilddrüse. Keines der Tiere hatte eine nachweisbare Schilddrüsenhyperplasie. Diese Negativität würde also auch gegen die Entstehung des Kropfes durch Trypanosomen bei der Chagaskrankheit sprechen.

Auch Niño widmet dem Verhältnis Kropf-Kretinismus-Chagaskrankheit einen sehr vorsichtig gehaltenen Absatz, aus dem hervorgeht, daß seiner Ansicht nach dieses Problem noch keineswegs gelöst ist.

Er gibt eine hierzu sehr beachtenswerte Übersicht, in der gegenübergestellt sind das Vorkommen von Kropf und Kretinismus auf je 100000 Einwohner in Argentinien nach der Erhebung von 1895 und die Häufigkeit von infizierten Triatomen in den verschiedenen bisher untersuchten Provinzen. Uns scheint, diese Gegenüberstellung sollte zu denken geben, und man könnte geneigt sein, in dieser Aufstellung eine Stütze des von C. Chagas vertretenen Standpunktes zu sehen. Merkwürdigerweise wird diese Abbildung in den neuesten Arbeiten über diesen Punkt der Forschung gar nicht mehr erwähnt.

Lediglich eine Gegenüberstellung der Gründe, die das Für und Wider aufzählen, gibt Romaña und meint zum Schluß, daß die brasilianische Schule diese Frage endgültig klären müsse.

Dagegen schreibt E. Chagas, daß sich die Ansicht von C. Chagas, es gäbe ein mit Schilddrüsenstörungen (Kropf, Kretinismus) einhergehendes Krankheitsbild, nicht mehr aufrechterhalten lasse, ebensowenig habe diese Annahme in den Tierversuchen eine Bestätigung erfahren.

Am Schluß des Abschnittes führt er eine eigenartige Beobachtung an, die er selbst gemacht hat, und sagt folgendes:

„In der Stadt Araxá ist die Grenze zwischen Stadt und Vorstadt völlig klar. Die Wohnungen des Stadtgürtels bieten für den dauernden Aufenthalt der Triatomen ungünstige Bedingungen, weil sie gestrichene und getünchte Wände aufweisen, dagegen bestehen die Behausungen des Vorstadtgürtels durchweg aus sog. Kafúas (Lehmhütten), in denen sich regelmäßig massenhaft infizierte Triatomen nachweisen lassen. In den gestrichenen und getünchten Häusern leben keine Barbeiros, auch trifft man im allgemeinen keine Fälle von Trypanosomiasis, während in den Kafúas der Prozentsatz der Verseuchung fast 100%ig ist. Unter den Bewohnern der Kafúas gibt es stets Kropf, abgesehen davon, daß in der Regel eine Schwellung der Schilddrüse unter den von Trypanosomiasis freien Personen nicht angetroffen wird. Da nun die einen wie die anderen denselben klimatischen Bedingungen unterworfen sind, dieselbe Ernährung und die gleiche Wasserversorgung haben, so kann als unterschiedlicher Faktor nur Trypanosomeninfektion in Frage kommen. Eine derartige Tatsache stellt aber nach der Ansicht von C. Chagas den Kropf in sehr enge Beziehungen zur amerikanischen Trypanose."

Damit ergibt sich ein gewisser Widerspruch zwischen seiner vorher geäußerten Ansicht und der von ihm selbst mitgeteilten Beobachtung. Sicherheitshalber geht er aber auf diesen Punkt nicht näher ein.

Bircher äußert sich in seinem Referat über die geographische Verbreitung des endemischen Kropfes über die Chagaskrankheit nur mit folgenden Worten: „Die Chagaskrankheit, eine rein tropische Infektionskrankheit, kann kaum mehr mit dem endemischen Kropf in gleiche Parallele gesetzt werden."

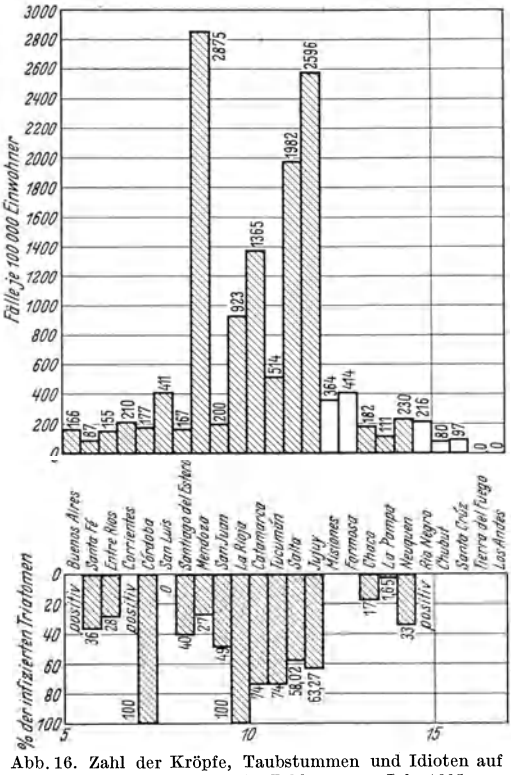


Abb. 16. Zahl der Kröpfe, Taubstummen und Idioten auf je 10000 Einwohnern nach der Zählung vom Jahr 1895 verglichen mit dem Prozentsatz der infizierten Wanzen nach Untersuchungen von Niño. Die schraffierten Säulen entsprechen den auf das Vorkommen von infizierten Wanzen untersuchten Provinzen.

Auch die von Krauss angestellten Tierversuche, in denen er bei 6 trächtigen Ziegen nach Entfernung der Schilddrüse mit einer Ausnahme nur tote Junge erhielt, das Vorhandensein von Kröpfen bei Haustieren in der gleichen Gegend und die erfolgreichen Versuche, durch das dort entnommene Wasser Kropf bei Ratten zu erzeugen, beweisen nichts gegen einen möglicherweise vorhandenen Zusammenhang zwischen Chagaskrankheit, Kropf und Kretinismus.

Überblicken wir das bisher Ermittelte, so läßt sich zusammenfassend auch hier wieder feststellen, daß heute das Problem Kropf-Kretinismus-Trypanosomeninfektion keineswegs geklärt ist.

Die Beobachtungen von E. Chagas und die Angaben von Niño über die Häufigkeit Kropf-Kretinismus und infizierte Wanzen dürfen trotz ihrer Unvoll-

ständigkeit von den Gegnern der Theorie von C. Chagas nicht ohne weiteres vernachlässigt werden[1].

Man kann auch auf Grund aller bisher beigebrachten Tatsachen nicht ohne weiteres den Zusammenhang zwischen Kropf-Kretinismus und Chagaskrankheit ableugnen und sich auf den negativen Ausfall der bisherigen Tierversuche berufen, bei denen nur selten ein Befall der Schilddrüsen festgestellt werden konnte und sich auf den ebenfalls spärlichen Befall der menschlichen Schilddrüse mit den Parasiten berufen. Es fragt sich, ob überhaupt eine derartige Besiedlung der Schilddrüse notwendig ist, und ob nicht durch die Stoffwechselerzeugnisse der Erreger eine Schädigung der Schilddrüse entstehen kann, die sich durch Gewebsuntersuchungen allein nicht fassen läßt.

Natürlich ist auf der anderen Seite die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß sich hier zwei an sich selbständige Krankheiten überdecken: Hier Kropf und Kretinismus, dort die Trypanosemeninfektion. Es ist klar, daß in endemischen Kropfgegenden die Trypanosomenerkrankungen rein zahlenmäßig bei den Kropfträgern in viel höherem Maße auftreten müssen — einen gleich starken Befall beider Gruppen vorausgesetzt — als bei den übrigen Gesunden.

Zu bedenken ist auch, ob nicht an sich Schilddrüsengeschädigte — in der Mehrzahl Kinder — empfänglicher für eine Trypanosomeninfektion sind als Schilddrüsengesunde und ob nicht der Verlauf bei der ersten Gruppe bösartiger ist als bei der zweiten.

Nach den großangelegten Untersuchungen von Eugster ist der Kropf für die *Schweiz eine örtlich beschränkte Schädlichkeit*, die sich bei neu in die Gegend Zuziehenden im Laufe von Jahren bemerkbar macht und bei denen verschwindet, welche diese Gegend verlassen. Der Kropf ist umweltsbedingt, nicht örtlich. Kinder mit höherer Geburtennummer sind häufiger befallen. Vielleicht liegt eine plasmatische Übertragung von der Mutter auf das Kind vor.

Es ist denkbar, daß auch für den Kropf in Brasilien und Argentinien ähnliche Bedingungen zutreffen.

Jedenfalls reichen die bisherigen Beobachtungen und Befunde nicht für eine eindeutige Stellungnahme für oder gegen die Theorie von C. Chagas *aus, und es bedarf auch hier noch weiterer Forschungen.*

Pathologische Anatomie.

Mazza und Jörg geben ein gutes Bild über die Pathogenese, die ich den Ausführungen über die „Pathologische Anatomie" voranstellen möchte.

Das entzündliche Stadium bei der Chagaskrankheit ist sehr flüchtig. Von dem Entzündungsherd (Primäreffekt) erfolgt der Befall des Blutes. Der erste Herd heilt ab, aber es entstehen neue Herde, die durch das Eindringen größerer Parasitenmengen in neue Zellverbände bedingt sind. Bei sehr starker Infektion finden sich exsudative Herde, und die Aufnahme der Leishmaniaformen in die Makrophagen ist das Endstadium eines echten Entzündungsvorganges. Die Trypanosomen dringen in das Gewebe ein, verursachen eine Entzündung, die die Erreger aber nicht vernichten kann. Endlich wird das Trypanosom jedoch in der Leishmaniaform — vielleicht einer besonders widerstandsfähigen Ent-

[1] Es hat vielmehr den Anschein, daß sie die Behauptungen von C. Chagas in gewisser Weise stützen.

wicklungsphase — erfaßt und in die Makrophagen eingeschlossen. Den Abschluß der ganzen Vorgänge, die gewisse Ähnlichkeiten mit dem Verhalten von Hämogregarinen und Trichinen im menschlichen Körper aufweisen, bilden große Abkapselungen, sog. *„Riesencysten"*. Bei diesen Cysten ist nicht nur Speicherung, sondern auch eine regelrechte Entzündung vorhanden.

Nach dem Abklingen der entzündlichen Erscheinungen verlassen die Parasiten die Cyste und das Spiel beginnt von neuem. Es finden sich im steten Wechsel Blut- und Gewebsphase, die man später auch nebeneinander trifft.

Mit jedem Gewebsbefall vermindern sich die entzündlichen Reaktionen, dafür verstärkt sich die Wirkung der Makrophagen und aus ihr kommen die großen histiocytären Bewegungen.

Die Erreger lösen nur eine schwache Antigenbildung aus, aber der Körper bildet übertrieben viel Abwehrstoffe.

Da aber diese beiden Reaktionen in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis zueinander stehen, wie das METSCHNIKOW auseinandergesetzt hat, ist die verstärkte Bildung von Abwehrstoffen unwirksam. Es bestehen deutliche Beziehungen zwischen der Vitalität der Erreger und der Stärke der Gewebsreaktionen, und es gibt hier hyperergische Reaktionen mit den lebenden Parasiten. Diese Tatsachen äußern sich bei der menschlichen Chagaskrankheit folgendermaßen:

1. Bei akuten Fällen erfolgt neben der Erstinfektion mit ihren charakteristischen äußeren Zeichen eine Aussaat der Parasiten ins Blut und danach ein Befall der Gewebe.

2. In chronischen Fällen kommt es neben entzündlichen, in Rückbildung begriffenen Herden zur Entwicklung eines abwechselnden Befalles anderer Gewebszonen durch allmählich freiwerdende Parasiten (Leishmaniaformen der weiter entwickelten Erreger) aus den Restherden der Erstinfektion.

Die akuten Erkrankungen lassen sich damit als Erstinfektionen und Erstaussaaten bezeichnen, während die chronischen Fälle das Bild in bestimmten Abständen wiederkehrender kleiner, endogener Infektionen darbieten.

Die Erstinfektion ist immer schwer, da sie gleichzeitig viele Gewebsgegenden befällt. Bei der chronischen Erkrankung ist der Befall von Geweben nicht so stark und erfolgt nacheinander, damit werden die Krankheitserscheinungen auch geringer. Man sollte deshalb immer sprechen von:

Erstinfektion und chronischer endogener Reinfektion.

Ähnlich wie bei Tuberkulose, Lues und Lepra lassen sich folgende Ablaufszeiten unterscheiden: 1. Ansteckung + Aussaat + Organbefall. — 2. Endogene Reinfektion. — 3. Eintritt von Wucherungen (Fibrose des Herzens, der Leber, der Gehirnhäute).

Diese Reaktionen hängen natürlich ab von der Zahl der Erreger und dem Verhalten des entzündeten Gewebes. Das Trypanosom bevorzugt Gewebsgegenden mit reichlich entwickeltem Restmesenchym. Die gefährlichste Zeit des Befalles des mesenchymalen Restgewebes durch die Blutaussaat ist die Zeit nach der Primärinfektion, und zwar aus folgenden Gründen: weil 1. der Erreger besonders stark anergische Gewebe befällt, und weil 2. durch die großen Mengen der Parasiten, welche in diese anergischen Gewebe eindringen, die Infektion eine derartige Stärke annimmt, daß sie nicht selten tödlich endet. Der Tod erfolgt durch akute Herzschwäche, Entzündungen der Nervenbahnen

oder infolge Komplikationen durch Stauung im kleinen Kreislauf bedingte Lungenentzündung oder Entzündung der weichen Hirnhäute. Im Herzen finden sich hierbei entzündliche Veränderungen, die bald in Granulome übergehen. Gelegentlich kommt es auch zur Erkrankung des Herzbeutels, das erkrankte Gewebe ist nicht mehr imstande, die akute Infektion erfolgreich abzuwehren.

Bei der chronischen Form finden wir dagegen eine schwielige Myokarditis, d. h. Zustände nach ablaufenden Entzündungen.

Es sind zu unterscheiden:

1. Die akute Form mit a) Primäraffekt und Schwellung der regionären Drüsen, b) Aussaat der Erreger und dadurch akut entzündliche Erscheinungen am Zellgewebe, Herz, Leber, Hirnhäuten, Muskulatur, c) Beginn weiterer Blutphasen und eines weniger starken Gewebebefalles.

2. Die chronische Form mit schwieligen Veränderungen in der Herz- und Skeletmuskulatur, Stauungen und Verhärtungen in Leber und Milz mit regressiven Atrophien und Gliaknötchen nach voraufgegangener Entzündung.

Das nachstehende Schema (Abb. 17) verdeutlicht den schubweisen, sich ständig wiederholenden Kreislauf dieser Trypanosomeninfektion. Auch E. Chagas betont in seinen letzten Ausführungen die monocytäre Reaktion des Organismus und sieht im T. cruzi einen vorzugsweise das Gewebe befallenden Parasiten. Die Tatsache, daß man den Erreger in den späteren Stadien so schwierig im Blut nachweisen kann, ist vielleicht durch die Immunität bedingt, die sich infolge der dauernden „endogenen Infektionen" langsam verstärkt.

Das Fehlen des Myxödems bei den kranken Erwachsenen sieht er als Zeichen größerer Widerstandsfähigkeit an. Superinfektionen beeinflussen den Ablauf der Erkrankung, können aber gleichzeitig immunisierend wirken.

Es werden hier nur einige neuere Befunde berücksichtigt, im übrigen muß auf den Abschnitt Chagaskrankheit „Path.-Anatomie" in Bd. 5 von Menses Handbuch der Tropenkranheiten verwiesen werden.

An makroskopischen Veränderungen finden sich bei der **akuten Form** nach den Untersuchungen von Crowell und Torres:

Akute seröse Perikarditis, subakute seröse Peritonitis und Pleuritis, Myxödem und allgemeine Lymphadenitis. Häufig Hypertrophie der linken Herzkammer und Erweiterung, Petechien auf dem Perikard, der Pleura und der Leberkapsel, Hyperplasie der Schilddrüse, Hyperämie und fettige Degeneration der Leber, Hyperplasie und Hyperämie der Milz.

Rocha-Lima teilt über Sektionsbefunde der akuten Form bei kleinen Kindern folgendes mit: „Allgemeines oder partielles Ödem der Haut, eine allgemeine Vergrößerung der Lymphdrüsen, erhebliche Vergrößerung und Hyperämie der Schilddrüse."

Azevedo nahm in 5 Fällen an Leichen von Kindern im Alter zwischen 4—20 Monaten mit Schilddrüsenerscheinungen Sektionen vor. Alle 5 Kinder hatten eine diffuse Hyperplasie der Schilddrüse. Die linke Herzkammer erwies sich als vergrößert, ließ aber keine herdförmigen Veränderungen erkennen. Die Lungen zeigten keine krankhaften Veränderungen. Die Leber war vergrößert und von fester Beschaffenheit, auf der Schnittfläche von gelblicher Farbe mit roter Punktierung.

Auch die Milz ist nach Mayer und Rocha-Lima vergrößert und von fester Konsistenz. Auf der Schnittfläche treten die Follikel deutlich hervor. In den

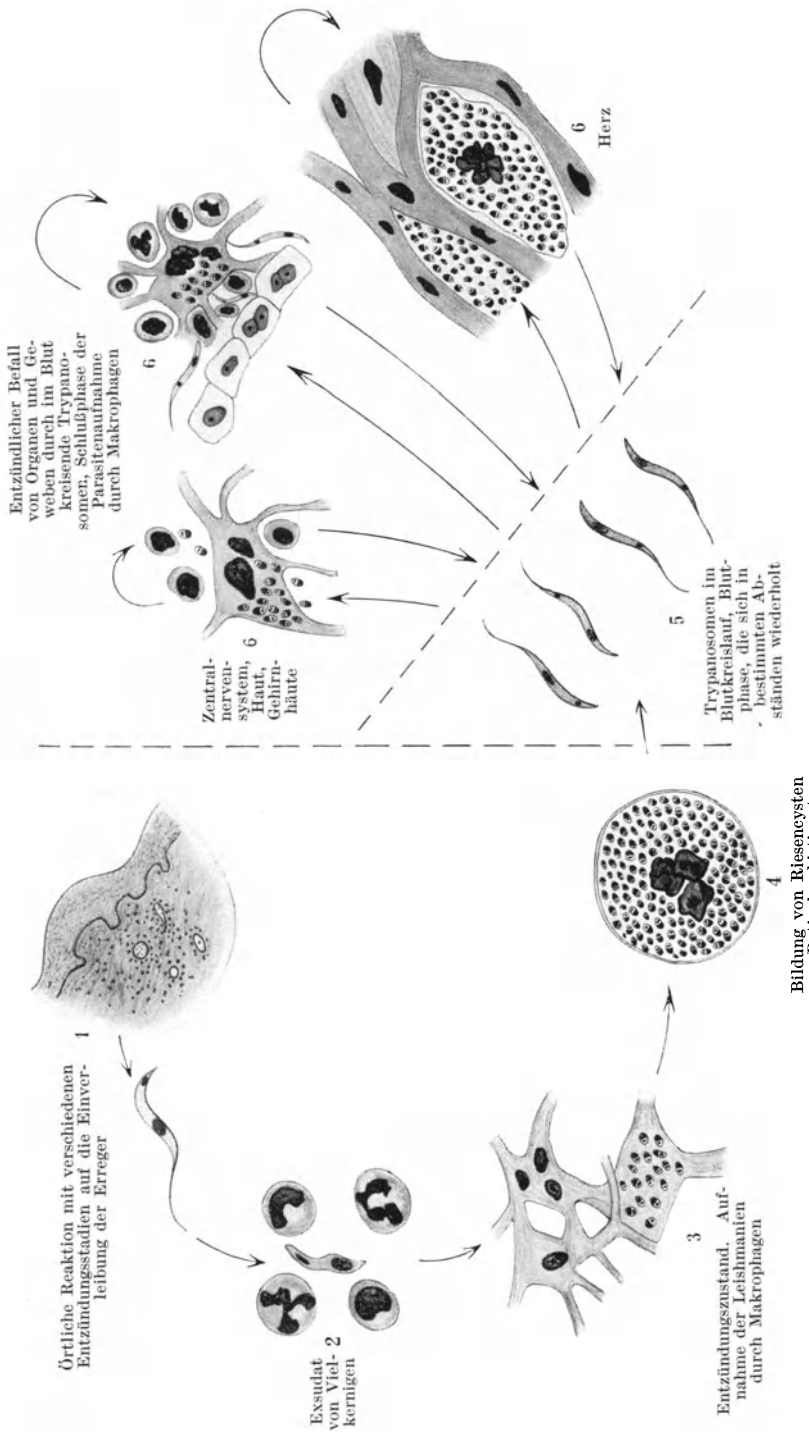


Abb. 17. Nach MAZZA und JÖRG: Novena Reunión de la sociedad de Patología Regional, Mendoza Bd. I, S. 230, 1935.

Körperhöhlen werden erhebliche Flüssigkeitsansammlungen gefunden; in der Gehirnsubstanz Hyperämie und punktförmige Blutungen.

Die **mikroskopischen Ergebnisse** bei Sektionen der **chronischen Form** zeitigten folgendes:

Hyperthrophie der Herzmuskulatur und eine Erweiterung aller Herzräume. Veränderungen an den großen Gefäßen, dem Perikard, Endokard und an den Herzklappen. Alle anderen Organe zeigen entzündliche Veränderungen, je nachdem in welchem Maße sie von den Parasitenanhäufungen intra- und intercellulärer Entwicklungsformen durchsetzt sind. Außer dem meistens stark geschädigten Herzen werden vorzugsweise befallen: glatte und quergestreifte Muskulatur, Hoden, Ovarien und das Zentralnervensystem.

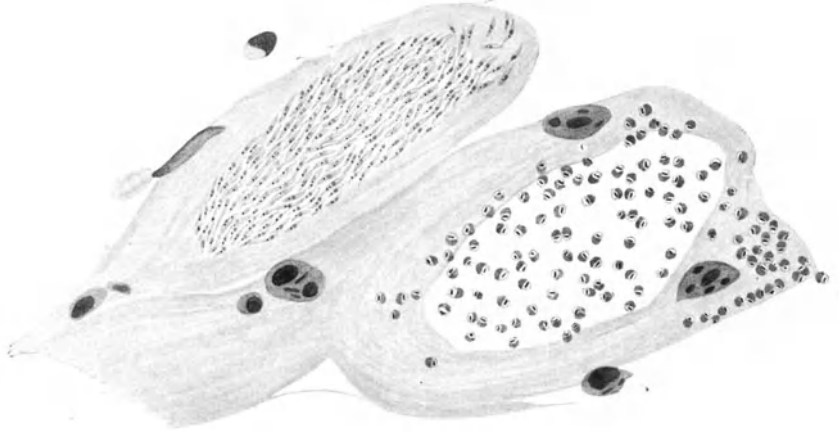


Abb. 18. Muskelschnitt von T. cruzi (Mensch). Vergr. 800. In dem gleichen Muskelbündel links Crithidia- und rechts Leishmaniaformen nach einem Präparat des Verfassers. (Gezeichnet von Ruge.)

Mikroskopische Untersuchungen. Es sind viele Untersuchungen am Menschen und an infektionsempfänglichen Tieren gemacht worden. Vianna, Mayer, Rocha-Lima, Chagas, Torres u. a. m. stellten fest, daß die Erscheinungen beim Menschen und bei den Tieren grundsätzlich die gleichen sind.

Es wurde bereits erwähnt, daß die Teilungsformen von Tryp. cruzi innerhalb der Blutbahn niemals beobachtet wurden. Die Vermehrung und Umwandlung in Leishmaniaformen finden *in* den Zellen statt, teils auch *zwischen* den Zellen und *besonders auch zwischen den Muskelfibrillen*. Die zu einer Ansiedlung gehörigen Parasiten machen immer eine gleichzeitige Entwicklung durch. Man sieht in ein und demselben Parasitenhaufen kaum zwei verschiedene Entwicklungsformen nebeneinander; alle Parasiten eines intracellulären Haufens haben die gleiche Größe und Gestalt. Es gelingt selten, einen gerade im Augenblick der Umwandlung befindlichen Parasitenhaufen zu beobachten, in welchem ein Teil der Parasiten bereits die nächste Form angenommen hat, der andere dagegen noch nicht.

Trypanosomenformen trifft man im Gewebe nicht sehr häufig an; sie scheinen sehr schnell die Wirtszelle zu verlassen. Doch ist das Verhalten wohl verschieden, je nachdem, ob es sich um Gewebszellen oder um Muskelfasern handelt. Denn man sieht fertige Trypanosomen viel seltener innerhalb der Gewebszellen als in den Muskelfasern.

Als Prädilektionsstellen geben viele Autoren die glatte und quergestreifte Muskulatur an, besonders auch die Herzmuskelfasern, Bindegewebszellen und das Unterhautzellgewebe. Von einer Bevorzugung einzelner Organe kann man nicht sprechen, da man die Parasiten in den verschiedensten Organen gefunden hat. Vielfache Untersuchungen haben gezeigt, daß in ein und derselben Tierart bei gleich starker Infektion und den gleichen klinischen Erscheinungen die Verteilung der Parasiten sehr unterschiedlich sein kann. Von MAYER und ROCHA-LIMA wird besonders die bevorzugte Stellung der Schilddrüse beim Befall durch die Parasiten bezweifelt. Sie stellten z. B. bei einem Affen ein Freibleiben des Schilddrüsengewebes fest, während die unmittelbar benachbarten Organe eine reichliche Parasitenanhäufung aufwiesen.

Fast alle Autoren, die über die histologischen Veränderungen berichten, *geben als bevorzugten Sitz für die Tryp. cruzi die Zellen des gesamten reticuloendothelialen Systems an.*

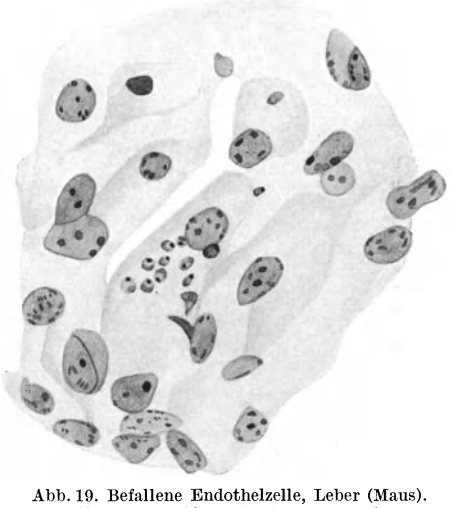


Abb. 19. Befallene Endothelzelle, Leber (Maus). Vergr. 800. (Gezeichnet von RUGE.)

E. DIAS hat verschiedene Versuche bei infizierten Hunden gemacht, um die Verteilung der Parasiten zu erforschen. Er teilt über seine Beobachtungen mit, daß die Flagellaten, wenn sie in die Haut geimpft werden, zunächst in die Zellen dieser Schicht eindringen, um sich dort zu vermehren. VOLTERRA nennt diese Zellen, die die Leishmaniaformen enthalten, „Reticulum périphérique et Clasmatocytes". Am 5. Tag waren die Zellen schon stark von Parasiten befallen. Zu den Zellen des peripheren Reticulums gehört auch das Sarkolemm der dort befindlichen quergestreiften Muskulatur, das in großem Maße von den Parasiten durchsetzt ist. Jedoch werden die Parasiten auch schon in beträchtlicher Zahl in den Muskelzellen selbst gefunden. Die Zellen des lockeren Bindegewebes oder Clasmatocyten (VOLTERRA) sind am stärksten befallen. Einige Tage später zeigten sich die Parasiten auch in dem dazugehörigen Lymphsystem. Bei weiterem Fortschreiten der Infektion verbreiten sich die Trypanosomen auf alle Organe. Die Parasiten machen also im Menschen dieselbe Entwicklung wie in der Wanze durch und in der Kultur, nur wandeln sich die Crithidiaformen sehr rasch in äußerst bewegliche Trypanosomenformen um. Das erste Entwicklungsstadium ist in 5 Tagen abgeschlossen. Zum Blutbefall kommt es erst nach der Beendigung dieser Entwicklungsphase. Nur ausnahmsweise werden die ins Gewebe eindringenden Erreger phagozytiert.

DIAS ist der Ansicht, daß die parasitendurchsetzen Zellen im allgemeinen zum reticuloendothelialen System gehören; und zwar zu Zellen der hämatolympho-poetischen Organe, des reticuloendothelialen Systems und, wie bereits erwähnt, des peripheren Reticulums und der Clasmatocyten.

Das Tryp. cruzi ist aber nicht ein ausschließlicher Parasit dieses Systems, da er auch in den glatten und quergestreiften Muskelfibrillen, im Testikel, der

Neuroglia usw. vorkommt. Dias glaubt, es sei möglich, daß die Parasiten nicht mehr in die anderen Gewebe gelangen, nachdem sie in so großer Zahl in die reticulo-histiocytären Zellen eingedrungen sind.

Mit anderen Worten: *Tryp. cruzi ist ein primärer Parasit des reticuloendothelialen Systems; erst später dringt er in die anderen Gewebe, am häufigsten in die quergestreifte Muskulatur. Einige Trypanosomenstämme, die vom Tatú abstammen, sind ausgesprochen neurotrop.*

Während der intracellulären Entwicklung, selbst bis zur Bildung großer Kolonien, kann eine Gewebsreaktion bis auf eine gewisse Veränderung und Auftreibung der Zellelemente fast ganz fehlen. Treten entzündliche und degenerative Veränderungen auf, so beruhen sie nach Befunden von Mayer und Rocha-Lima auf endotoxischen Schädigungen durch zerfallene Trypanosomen oder auf einem Substanzverlust durch Druckatrophie. Ein anderer Autor gibt an, daß auch das Ausschwärmen der Parasiten eine Entzündung hervorrufen kann. E. Villela und E. Dias berichten von Geschwürsbildungen bei infizierten Hunden nicht nur an den Einstichstellen, sondern auch an anderen Stellen der Haut, den Lippen, der Vagina und dem Scrotum. Dort fanden die Forscher neben den Reaktionselementen (Genaueres s. unten) intracelluläre Leishmania-anhäufungen in der allgemeinen Form. Hätten sie deutlich zerfallene Parasiten gesehen, wäre dies sicherlich von ihnen besonders hervorgehoben worden.

Auch E. Chagas konnte bei einem künstlich infizierten Menschen, der an einem Krebs des Penis und Metastasen der Leisten- und Schenkeldrüsen litt, bereits am 2. Tag an der Einimpfstelle Entzündungszeichen nachweisen, die sich durch leichte Schmerzhaftigkeit, deutliche Rötung und Wärme bemerkbar machten. Er entfernte nach 12 Tagen Teile der *Haut, des subcutanen Gewebes und der Muskeln an der Einstichstelle* zur mikroskopischen Untersuchung. Es zeigte sich ein entzündlicher Prozeß, der charakterisiert war durch ein ausgedehntes, aus Lymphocyten, Plasmazellen und Makrophagen bestehendes Exsudat. Sowohl innerhalb der Muskelfibrillen als auch innerhalb der Makrophagen waren Anhäufungen von Parasiten (Leishmaniaformen) sichtbar. Jedoch war die Zahl der Parasiten im Verhältnis zur Intensität der Entzündung nur gering. Aus dieser spärlichen Anzahl von Parasiten bei einer verhältnismäßig starken entzündlichen Reaktion kann man schließen, daß die Parasiten sehr rasch in die verschiedenen Organe einwandern. Wenn die Trypanosomen, wie in diesem Falle, im Blute erscheinen, müssen bereits zahlreiche Herde oder Herde mit großen Parasitenanhäufungen im infizierten Organismus vorhanden sein, da eine Vermehrung und Teilung nur in den Geweben stattfindet.

Bevorzugt von den Parasiten werden nach den obengenannten Autoren: *in erster Linie die quergestreifte Muskulatur* und das Fettgewebe, *die Muskulatur des Herzens,* der *Verdauungskanal* und die *Arterienwand.* Auch im Zentralnervensystem, im Hoden und in den Nebennieren fanden sich in geringer Zahl intracelluläre Parasiten.

Vianna berichtet noch über Beobachtungen an den Gefäßen, die eine perivasculäre Infiltration sekundärer Natur zeigten. Ebenfalls stellte er eine *Entzündung an der Schilddrüse und an den Ovarien* fest, die bis zur Sklerose, Cystenbildung und Verkalkung führte. Auch in der *Nebenniere kam es zu Entzündungserscheinungen mit nachfolgender völliger Degeneration des Parenchyms.*

Am Herzen beobachtete E. CHAGAS im akuten Stadium eine *Myokarditis*, eine Zerstörung der Muskelfibrillen und Infiltration mit Makrophagen, Plasmazellen und Lymphocyten. Bei einem künstlich infizierten Menschen, mit unheilbarem Carcinom, der bald nach der Infektion starb, stellte er Parasiten im Herzen fest und Veränderungen, die aus einem ausgedehnten, unregelmäßig verteilten, entzündlichen Exsudat bestanden. Die Infiltration war aus Mononukleären, Lymphocyten und Plasmazellen gebildet. E. CHAGAS ermittelte die Parasiten ausschließlich in der Herzmuskulatur und schließt daraus, daß hier der Lieblingssitz der Trypanosomen ist.

Über 2 Fälle, die 25 und 35 Jahre alt waren, berichtet TORRES. Bei ihnen war eine diffuse Myokarditis mit den für die Chagaskrankheit typischen Veränderungen vorhanden. Es fragt sich, ob die Chagaskrankheit nicht mit derartigen Erscheinungen begleitet ist. Nekrose der Herzmuskulatur durch Arterienverkalkung der Kranzgefäße und syphilitische oder tuberkulöse Myokarditis zeigen oft vom Myokard zum seitlichen Endokard verlaufende Schädigungen.

Milz. In der Milz findet man die Parasiten nicht sehr reichlich. Am leichtesten sind sie bei den Versuchstieren nachweisbar. Sie liegen in Haufen in den reticuloendothelialen Zellen der Pulpa und Follikel als Leishmaniaformen zusammen. In den Milzsinus (auch in denen der Leber) trifft man häufig auf eine mehr oder weniger ausgedehnte Erythrophagocytose der Endothelien. Im übrigen zeigt die Milz Hyperämie und eine geringe Hyperplasie der Lymphknoten.

Schilddrüse. Besonders eingehend sind die Untersuchungen an der Schilddrüse vorgenommen worden. So untersuchte DE AZEVEDO die Schilddrüsen von 5 Kindern, die im akuten Stadium der Krankheit im Alter von 4—20 Monaten gestorben waren. Dreimal fand sich die typische parenchymatöse Struma der Neugeborenen, einmal eine diffuse mikrofollikuläre Kolloidstruma und einmal ein Mittelding zwischen diesen beiden Formen. Nur einmal ließen sich Parasiten im Schilddrüsenepithel nachweisen. Zeichen einer interstitiellen Entzündung fehlten. Wahrscheinlich gehört die diffuse parenchymatöse Struma des Neugeborenen zum Bilde der akuten Chagaskrankheit. Bei allen Kindern fanden sich Trypanosomen im Blut und Leishmaniaformen in den verschiedenen Organen, besonders im Herzen. Auch der Fall DE COURSEYS wies keine Parasiten in der Schilddrüse auf, dagegen in der Herzmuskulatur. VIANNA schreibt von einer manchmal ausgesprochenen Sklerose der Schilddrüse und entzündlichen Infiltrationen. Über Parasitenbefall vermerkt er nichts. ROCHA-LIMA betont an seinem allerdings kleinen Material die seltene Ansiedlung der Parasiten im interstitiellen Bindegewebe und die damit verbundenen Begleiterscheinungen.

In seiner letzten Arbeit veröffentlicht DE AZEVEDO die Ergebnisse von Untersuchungen an 26 Kröpfen Erwachsener, die an chronischer Chagaskrankheit gestorben waren. Er fand 10mal einen diffusen, 11mal einen knötchenförmigen und 3mal einen hyperplastischen-adenomatösen Kropf. Einmal war eine Atrophie vorhanden und nur eine einzige Schilddrüse erwies sich als normal. Seine Befunde faßt er folgendermaßen zusammen:

„In allen untersuchten Fällen war die Anwesenheit von entzündlichen, dem Schizotrypanum Cruzi beizuzählenden Veränderungen nicht festzustellen, da der Kropftypus, vom histologischen Gesichtspunkte aus, den Kröpfen der großen Endemie Europas und Nordamerikas vergleichbar ist."

„Wenn man die histologischen Veränderungen, wie man sie in der Schilddrüse bei der chronischen Form der Chagaskrankheit antrifft, mit der bei der akuten Form der gleichen

Krankheit vergleicht, ist festzustellen, daß das histologische Aussehen der Schilddrüse deutlich das gleiche ist, wobei nur der histologische Typus des Kropfes wechselt. Während bei der akuten, gewöhnlich bei Kindern beobachteten Form, die Gegenwart des diffusen, bald mikrofollikulären, bald parenchymatösen Kropfes feststellbar ist, kommt bei der chronischen, mehr im fortgeschrittenen Alter angetroffenen Form, besonders bei Erwachsenen, bei denen der Kropf regelmäßig sich entwickeln kann, sowohl der diffuse, als der knötchenförmige, unter sich durch die gemischt oder hyperplastische-adenomatöse Form verbundene Kropf vor, wobei derlei Arten dem endemischen europäischen Kropf entsprechen".

Gehirn. Aus letzter Zeit beschreiben Johnson und de Rivas 6 Fälle von Chagaskrankheit in Panamá. Sie fanden bei dem einen kranken Kind, das bald starb, eine Encephalitis, deren histologische Merkmale in herdförmiger Entzündung bestand aus Mesogliazellen und Einkernigen. Vielfach zeigten sich Nekrosen. Die Herde standen mit den Gefäßen nicht in Beziehung und waren über alle Teile des Gehirnes verstreut. Nur in einem Teil des Gehirns ließen sich Parasiten nachweisen. Sie lagen in den entzündlichen Herden. Ebenso konnte man sie in den protoplasmatischen Astrocyten sehen, doch fehlte hier die entzündliche Reaktion. Einige dieser Astrocyten waren derartig mit Parasiten vollgestopft, daß sie regelrecht gedehnt worden waren.

de Coursey (Panamá) gelang der Nachweis einer Anhäufung von Parasiten *innerhalb der Nervenzelle* (s. S. 426) bei einem $3^1/_2$ Monate alten Negersäugling, der an Myokarditis und Encephalitis gestorben war.

Man hat den Eindruck, daß die Parasiten mit dem Aufkommen der Entzündung verschwinden.

Gleichzeitig bestand eine durch Tryp. cruzi erzeugte Myokarditis. Es ließ sich nicht entscheiden, ob durch die Encephalitis oder durch die Myokarditis der Tod verursacht worden war.

Untersuchungsbefunde an Versuchstieren.

Villela und Torres hatten bei Hunden, die an einer Encephalomyelitis zugrunde gegangen waren, negative Ergebnisse im Zentralnervensystem: Es ließen sich keine Ödeme, keine Hyperämie, weder meningeale noch parenchymatöse Veränderungen nachweisen.

Bei einem Affen fanden Mayer und Rocha-Lima ein fibrinöses, flockiges Infiltrat der Herzmuskulatur mit zahlreichen Leishmaniaformen. Die Obduktion eines chronisch erkrankten Affen mit schweren Herzstörungen ergab chronische interstitielle Myokarditis mit fibrösen Veränderungen und zelligen Infiltrationen.

Mazza und seine Mitarbeiter stellten bei Hunden, die mit Blut vom Menschen, von Kaninchen, weißen Mäusen, Armadillos und anderen Tieren infiziert worden waren, nach einiger Zeit knötchenförmige Bildungen in der Leber fest (mikroskopischer Befund s. u.).

In den geschwollenen *Lymphdrüsen* von jungen infizierten Hunden fand Campos eine Wucherung des Reticuloendothels, dessen Zellen zum Teil zahlreiche Parasiten enthielten. Die Zellkerne zeigten Veränderungen, wie man sie von Viruserkrankungen her kennt. In der Mitte des Kernes lassen sich runde, eiförmig und manchmal etwas unregelmäßig geformte Einschlüsse durch verschiedene Färbung deutlich nachweisen. Der Kern wird bläschenförmig aufgetrieben, es entwickelt sich ein deutlicher Raum zwischen dem Zentralkörper und der abgrenzenden Membran, die sich tief mit basischen Farbstoffen färbt. Die innere Seite

der Membran sieht unregelmäßig aus, als ob dort die basischen Farbstoffe gespeichert würden. Der Zentralkörper weist meist einen tiefdunklen Farbton auf.

Die Umformungen in der *Leber* bestehen aus einer Reihe von Knötchen, die sich in der Grenze zwischen den einzelnen Läppchen befinden. Sie zeigen einen deutlichen begrenzten Rand und sind von einer lockereren Struktur als das Leberparenchym. Jeder Knoten weist am Rande eine Verdichtung von Zellen auf, wodurch er das Aussehen einer peripheren Infiltration erhält. Die Knötchen stellen Lacunen dar mit einem Gürtel von Zellen, die aus dem reticuloendothelialen System stammen, nämlich Histiocyten, deren Protoplasma mit leishmaniaförmigen Körperchen vollgestopft ist. JÖRG ist der Ansicht, daß es sich um einen Abwehrvorgang gegen die Erreger handelt. Diese histiocytären Knötchen sind hervorgerufen durch den „bloqueo biologico" (biologische Blockade) des reticuloendothelialen Systems. Dazu treten Infiltrationen mit Lymphocyten.

VILLELA und DIAS bemerkten von selbst auftretende *Geschwüre bei infizierten Hunden*. Diese Geschwürsbildungen zeigten sich zu verschiedenen Zeiten der Infektion, sowohl während ihres Höhepunktes als auch nach ihrem Abfall. Diese Veränderungen stellen nekrotische, kreisförmige Geschwürsbildungen mit deutlichem Rand dar. Sie rufen tiefe Zerstörungen hervor, die bis an die Knochen und Gelenke gehen können. Meistens fand man sie an den Gliedmaßen; doch kommen sie auch an den äußeren Geschlechtsteilen, im Munde und im Magen-Darmkanal vor. Das Geschwür beginnt mit einem rötlichen Knoten; an jener Stelle treten Haarausfall und Krankwerden des Gewebes auf. Dann bildet sich die Ulceration. Im allgemeinen kommt eine Verunreinigung mit Eiterkeimen hinzu, die zu einer Abceßbildung oder Bildung von Pseudomembranen führen kann. Geschwüre an den Gliedmaßen und am Bauch und eine große Ulceration, die vollkommen die Haut des Hodens zerstört hatte, zeigten 2 erwachsene Hunde, die mit dem Blut eines infizierten Tatú (28. Passage) geimpft worden waren. Eine weitere Beobachtung derselben Art wurden bei einer kachektischen und mageren Hündin gemacht. Man fand tiefe Geschwüre an der tibio-tarsal Gegend, die bis an die Knochen gingen und Geschwüre an der Lippe und an der Scheide. Bevorzugt befallen werden Gelenke und Einspritzungsstellen. Die Geschwürsbildung ist anscheinend mehr auf die in einem durch Trypanosomen geschädigten Gewebe stattfindende Bakterienansiedlung zurückzuführen als auf die Parasiten selbst (MAZZA, DIAS und ROMAÑA). — Auch bei einem natürlich infizierten Gürteltiere sah MAZZA derartige Geschwüre.

M. TORRES berichtet über seine histologischen Untersuchungen folgendes:

Er sah bei *geschlossenen Hautläsionen* einen entzündlichen Prozeß um die Talgfollikel herum, manchmal auch in den Papillarkörpern der Haut. Diese Herde bestanden aus endothelialen Leukocyten (Monocyten), Plasmazellen oder auch aus beiden Zellarten zugleich, aber niemals aus Vielkernigen. Parasiten fand er in diesen Herden nicht.

Gewebsschnitte mit offenen Läsionen — Geschwüre an der Vagina, am Maul und im Fell — zeigten Entzündung mit einer mehr oder weniger großen Anzahl von Parasiten. An zelligen Bestandteilen waren ebenfalls endotheliale Leukocyten und Plasmazellen vertreten. Diese Zellelemente lagen im Bindegewebe in der Nähe der Talgdrüsen und in den Haarfollikeln. In der Epidermis in den Papillarkörpern und im Corium bemerkte man eitrigfibrinöse Entzündungsvorgänge. Charakterisiert war dieser Prozeß durch reichliche Bildung von Fibrin, an

einigen Stellen durch Ansammlungen von Polymorphkernigen (Abceß), Ödem der Haut und Zerstörung der Epidermis.

Villela und Dias sahen die Parasiten in *der Epidermis* im Stratum germinativum, in verschiedenen Schichten des Rete malpighi und in den Einstülpungen der Epidermis, die den Haarbalg enthalten. Es ist sogar möglich, die mehr oder weniger veränderten Leishmaniaformen in der Hornschicht selbst zu erkennen. Die Parasiten waren innerhalb der Histiocyten des subcutanen Gewebes und auch in den Epithelzellen aufzufinden.

Die Trypanosomen zerstören nur die obere Schicht des Pflasterepithels mit seinen Haaren, dagegen reicht die von den Bakterien verursachte Entzündung bis in das Muskelgewebe. Das Bild beherrscht eine großzellige Infiltration, die vorzugsweise in der Aponeurose und den oberen Muskelschichten sitzt. Im Bindegewebe spielt sich überwiegend ein Prozeß ab, der kurz als „Histiocytose" bezeichnet wird (Mazza, Dias und Romaña).

Auch um die Haut- und Talgdrüsen liegen in Histiocyten und Gefäßwandzellen zahlreiche Parasiten. Diese Abschnitte zeigen gelegentlich einen granulomähnlichen Aufbau. Im Papillarkörper finden sich massenhafte mit Erregern vollgestopfte Histiocyten. In der befallenen Epidermis liegen die Erreger in der Höhe der Bulbi pilosi von den Grenzzellen des Stratum germinativum ausgehend von innen nach außen. Vielleicht können die Parasiten sogar durch Wanderzellen verschleppt werden, andere Schichten befallen und sie zur Degeneration und Nekrose dadurch bringen, daß sie in diese neuen Gewebe seitlich und in die Tiefe eindringen. Eine bestimmte Beziehung zwischen dem Ort der Erstinfektion und den später auftretenden Geschwürsbildungen besteht nicht (Villela und Dias).

Das von Mazza und Romaña beobachtete Tatú ließ ebenfalls in dem Bindegewebe in der Nähe der Geschwüre mit Parasiten befallene Histiocyten erkennen.

Bei der Hundeleishmaniose sind die Erreger und die entzündlichen Herde in der Höhe der Talgdrüsen und Haarbälge. Man sieht aber hier niemals ein Ergriffensein der eigentlichen Epithelzellen der Grenzschichten.

Zahlreiche Parasiten wies man bei Hunden, die mit demselben Stamm infiziert waren (Tatú, 28. Passage), in der Submucosa des Magen-Darmkanals nach. Im Magen eines dieser Hunde, der auch Hautgeschwüre zeigte, befand sich ein ausgedehnter Herd von leishmaniainfizierten und Entzündungszellen (Villela und Dias). Der Herd erstreckte sich von der Muscularis bis in die Nähe des Epithels. In anderen Teilen des Darmes wurden intracelluläre Leishmaniaformen in der Zottenschicht zusammen mit Entzündungszellen beobachtet.

Mikroskopische *Untersuchungen des Nervensystems,* die Villela und Torres *bei Hunden,* die mit Trypanosomen infiziert waren, machten, ergaben folgendes: Die Entzündungen sind hauptsächlich gekennzeichnet durch kleine Herde in der unmittelbaren Nähe präcapillarer und capillarer Gefäße. Die Herde sind unregelmäßig in der grauen und weißen Substanz des Rückenmarks und des Gehirns verteilt. Im Kleinhirn werden sie besonders in der Molekularsubstanz, der Körnerschicht und in der weißen Substanz gefunden.

Im Anfangsstadium zeigen die Herde verhältnismäßig große Zellen mit rundem oder etwas ovalem Kern, der exzentrisch gelegen ist. Das Chromatin ist körnchenförmig. Das reichlich entwickelte Protoplasma dieser Zellen hat Fortsätze (Sprossung). Ebenfalls sind Makrophagen und Leukocyten, die vom reticulo-

endothelialen System stammen, zu finden; desgleichen Lymphocyten und Plasmazellen. Die Verfasser sind der Ansicht, daß die Makrophagen aus dem Blut stammen, das heißt mesodermale Makrophagen, da die Herde in unmittelbarer Nähe der Gefäße liegen, die ja auch angegriffen sind. HORTEGA nimmt an, daß diese Makrophagen aus der Mikroglia stammen, eine Abart, die HORTEGA zu den Zellen rechnet, die dem „third element" angehören: mikrogliale Makrophagen.

Sicher sind nach der Auffassung von VILLELA und TORRES die Makrophagen der Mikroglia verschieden von den mesodermalen Makrophagen oder endothelialen Leukocyten. *Denn bei infiltrierten Leptomeningen fehlen die Parasiten in diesen Makrophagen, während im Protoplasma der Zellen desselben Aussehens in den Herden des nervösen Gewebes stets viele Parasiten vorhanden sind.*

Diese mikroglialen Makrophagen wandeln sich um in Zellen mit fettiger Körnelung („Körnchenzellen, Gitterzellen, Abraumzellen").

Im fortgeschrittenen Stadium findet eine allgemeine Umwandlung der Makrophagen in die fettig granulierten Zellen statt, die dann durchaus vorherrschen. In diesem Stadium wird das nervöse Gewebe stark zerstört. — In der weiteren Entwicklung zeigt der Herd der Encephalomyelitis eine „Dispersion" der fettig granulierten Zellen. Der Herd nimmt einen beträchtlichen Umfang an und ist unscharf begrenzt.

Der älteste Herd, den VILLELA und TORRES beobachteten, enthielt Zellen mit spindelförmig verlängertem Kern und verzweigtem Protoplasma. Makrophagen waren nicht mehr vorhanden, ebenso fehlten Parasiten.

Nach den sehr gründlichen Untersuchungen von MAZZA und JÖRG an Hundegehirnen nimmt die Mikroglia an den Arbeiten des Reticuloendothels teil.

Die Trypanosomen verursachen bei ihrem Eindringen in das Gehirn örtliche Knötchen, die aus Herden von Leukocyten und Gliazellen um eine große polygonale mit Leishmanien vollgestopfte Zelle bestehen. Gleichzeitig findet die Umwandlung der Trypanosomen in die widerstandsfähigen (?) Leishmanien statt. Es kommt dann schließlich zur Anhäufung von Abraumzellen. Als Rest bleibt lediglich die mit Parasiten gefüllte Zelle, die anscheinend nicht zu den Histiocyten gehört. Neben diesen entzündlichen Herden besteht um die Herde herum eine diffuse Reaktion, die sich vor allem durch die fortschreitende Veränderung der Mikroglia auszeichnet und ihre Umwandlung in GLUGE-Zellen durch Aufnahme von Lipoiden. Ebenso ließ sich eine echte Knötchenencephalitis mit Entartungsreaktion um die Herde feststellen.

Veränderung der Gefäße. Auch die Gefäße von Gehirn und Rückenmark werden von den Entzündungsvorgängen ergriffen. Die Gefäßschädigungen zeigen eine typische Regelmäßigkeit in ihrer Lage. Sie befinden sich in unmittelbarer Nähe der encephalomyelitischen Herde. Entweder ist eine Infiltration der Adventitia vorhanden, oder der Adventitia und der lymphatischen Scheide. Manchmal kommt es sogar zu einer Infiltration, die das Parenchym ergreift und eine wirkliche Infiltration um das Gefäß bildet. Die zelligen Bestandteile, endotheliale Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen, finden sich zunächst in der Adventitia der Gefäße. Der lymphatische Raum erscheint dann als deutlicher Ring um die Gefäße herum. Beim Fortschreiten der Entzündung wird die Infiltration von außen her stärker. In die lymphatischen Räume dringen Exsudatzellen hinein, unter denen die endothelialen Leukocyten vorherrschen.

Parasiten in Leishmaniaform sind nur spärlich innerhalb der endothelialen Leukocyten nachzuweisen.

Weiter beobachteten die Autoren am Rande oder innerhalb der Herde eine Wucherung des Endothels der kleinen Gefäße und teilweisen oder vollständigen Verschluß der Gefäßlichtung.

Veränderung der nervösen Zelle. Am stärksten sind die PURKINJEschen Zellen ergriffen, in zweiter Linie die großen Pyramidenzellen der Corticalis. Die Veränderungen der PURKINJEschen Zellen sind häufig sehr ausgedehnt, so daß man damit die Störungen des Gleichgewichts in Zusammenhang bringt, die bei den infizierten Hunden sehr ausgeprägt auftreten. Die PURKINJEschen Zellen werden größer, polygonal, mit perinukleärer Chromatolysis, häufig auch Kernzerstörung. (Nach DÜRCK: kariokinetische Kernfiguren, Verschwinden der Kernmembran, Vergrößerung und Vakuolisierung des Nucleus.) In manchen Fällen sind die Zellen geschrumpft, zurückgezogen, und der Fortsatz kann ein langes Stück verfolgt werden; sog. strauchförmige Gliawucherung. Diese Veränderungen sind manchmal bei einer Reihe benachbarter Zellen zu sehen, aber nicht in den sich folgenden. Die Veränderungen werden nur in den Zellen derselben Schicht gefunden.

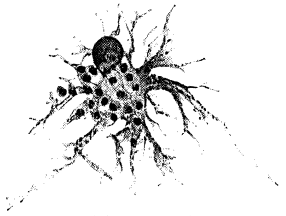


Abb. 20. Zeichnung der parasitierten Zelle (Astrocyt) der Abb. 1. (Zeißobj. op. 4 man. Okular 40. Camera lucida auf Platinhöhe.) (Aus E. u. E. VILLELA: Von Trypanosoma Cruzi befallene Bestandteile des Zentralnervensystems. Z.Neur. **144**, 157, Abb. 2.)

Die großen Pyramidenzellen zeigen außer Chromatolysis auch Neurophagie. Die multipolaren Zellen des Rückenmarks sind meistens gut erhalten. Die Autoren beobachteten, daß die im Rückenmark in unmittelbarer Nähe eines Entzündungsherdes liegenden Nervenzellen wohlerhaltene NISSLsche Körperchen zeigten, oft auch dann noch, wenn sie sich innerhalb eines myelitischen Herdes befanden.

Die Besiedelung der Nervenzelle selbst mit Parasiten findet nicht oft statt. Bis vor kurzem waren alle Nachforschungen hiernach vergeblich. Erst EUR. VILLELA und END. VILLELA berichten, daß sie bei einem *Hunde*, den sie mit einem *hoch virulenten Trypanosomenstamm vom Tatú* infiziert hatten, eine *Anhäufung von Parasiten innerhalb der Nervenzelle* bestätigen konnten.

Veränderung der Neuroglia. Die Mikroglia wird sehr häufig von den Parasiten besiedelt. Daß diese Mikrogliazellen in fettig granulierte Zellen umgewandelt werden, ist bereits erwähnt (mikrogliale Makrophagen). VILLELA und TORRES messen dem Umwandlungsprozeß der Mikroglia in fettig granulierte Zellen eine große Bedeutung bei. Es ist der auffallendste Vorgang bei der Encephalomyelitis, die durch Tryp. cruzi hervorgerufen wird.

Auch die klassischen Neurogliazellen — Makroglia oder Astrocyten — die von der fibrösen Neuroglia stammen, *sind von den Parasiten befallen.* Die Zellen der protoplasmatischen Neuroglia nehmen an Zahl und Umfang in der Nähe der Entzündungsherde zu. Sie bleiben aber isoliert von den Herden und machen den Eindruck, als ob sie den Herd begrenzen. Die Autoren fanden in ihrem Untersuchungsmaterial Neurogliazellen, teilweise in ihnen auch Leishmaniaformen, die eine amöboide Umformung durchmachten.

Die Dura mater ist vollkommen normal. Die Leptomeningen zeigen eine Entzündung, die manchmal einen hämorrhagischen Charakter hat, besonders über

dem Kleinhirn. Das wenig umfangreiche Exsudat besteht aus Makrophagen, die vorherrschen, aus Lymphocyten und Plasmazellen. Auch die Gefäße der Leptomeningen sind stark befallen. Die Adventitia ist in ausgedehntem Maße von endothelialen Leukocyten und Plasmazellen infiltriert.

Aus dem Vorhergehenden ergibt sich: es sind die Makroglia (Astrocyten), die Mikroglia, die aus ihnen umgewandelten fettig granulierten Zellen und die Nervenzelle selbst von den Parasiten befallen. Weniger häufig werden die Leishmaniaformen in der protoplasmatischen Neuroglia gefunden. Unter den dem Zentralnervensystem eigenen Bestandteilen ist nur in der Oligodendroglia der Parasit nicht beobachtet worden. Auch in den Gefäßbestandteilen des Zentralnervensystems sind parasitäre Anhäufungen nachgewiesen worden.

Bei einem 2 Monate alten Hunde mit angeborener Trypanose fand CAMPOS einen bevorzugten Befall des Fettgewebes der *Nieren* und *Nebennieren*. In dem lockeren Bindegewebe und in den Fettzellen selbst ließen sich zahlreiche Parasiten nachweisen. Die Zellen bestanden nur noch aus einem dünnen Rand von Protoplasma, das Innere war mit Erregern vollgestopft. Das lockere Bindegewebe zeigte eine ausgesprochene myeloide Bildung. Außerdem konnten in zahlreichen Organen Parasiten aufgefunden werden unter anderem im Gehirn, Rückenmark, Lymphdrüsen, Nieren und Nebennieren.

Die *Lungen* der an angeborener Chagaskrankheit leidenden jungen Hunde wiesen folgende Veränderungen auf: In den Blutgefäßen lagen erwachsene Flagellatenformen frei zwischen den Zellen, in den Alveolen frei umherliegende Zellen waren manchmal mit Parasiten beladen. Gelegentlich stieß man auf parasitenhaltige Zellen in den Alveolen und dem Zwischengewebe. Hier hatte auch eine leichte Verdickung eingesetzt. Der Befall der Lungen durch Tryp. cruzi stellt eine systematische Reaktion der Phagocyten dar. Das ist offenbar das Ergebnis einer Zellabwehr gegen die eindringenden Parasiten.

TORRES beschreibt bei einem natürlich infizierten Gürteltier (Dasypus novemcinctus) große 80 μ lange und 15—20 μ breite Zellen, die er als *„cystische Riesenzellen"* bezeichnet. Sie enthalten viele um den ringförmigen Zellkern angeordnete Leishmaniaformen. Dieser Kern hat einen deutlichen Innenraum ohne Parasiten. Bei Übertragung auf Hunde sah er die gleichen Zellen im Herzen, in der Schilddrüse und in den Nieren. Denselben Befund konnte MAZZA in der Herz- und Bronchialmuskulatur eines D. hybridus erheben. Er betrachtet diese Zellen als perivasculäre Histiocyten der kleinen Arterien. Sie lassen sich auch in der Herzmuskulatur, Schilddrüse und dem Magendarmkanal künstlich mit Blut oder mit Triatomenausscheidungen infizierter Hunde auffinden. Die erste Beschreibung einer derartigen Zelle stammt von CROWELL, der sich allerdings für einen Parasitenthrombus in einer kleinen Herzarterie ausspricht.

MAZZA, DIAS und ROMAÑA befassen sich neuerdings eingehend mit dem Ursprung der Membran dieser Riesencysten, in der nur die Leishmaniaformen gefunden werden, während man bei Leptomonaden keine derartigen Membrancysten beobachten kann. Vielleicht stammt die Membran von der Riesenzelle selbst ab, wie auch TORRES und AZEVEDO meinen, oder es nehmen neben den kollagenen Fasern noch Fibroblasten an ihrem Aufbau teil. Hierüber sind noch weitere Untersuchungen notwendig.

Bei einem natürlich infizierten Hund, der schließlich an der Infektion und einer A-Avitaminose starb, sahen MAZZA und JÖRG die bereits beschriebenen

Knötchen in der Leber. Im Plexus sympathicus der Nieren finden sich zwei Arten von Knötchen, das eine ist reich an Leishmaniaformen und zeigt eine deutlich kleinzellige Infiltration der Umgebung, das andere, das durch die Einwirkungen der Leishmanien entstanden ist, zeichnet sich durch Anhäufungen dieser Elemente in mononukleärer Form oder in sehr kleinen Herden ohne Reaktion der Umgebung aus. Sie finden sich nur unter der Kapsel und zwischen den Nervenbahnen, nicht in den Ganglien selbst. Im Gehirn waren zahlreiche kleine Herde aus zusammengesinterten großen retikulären Zellen nachzuweisen, deren Protoplasma enorme Mengen von Leishmanien enthielt. Die untersuchten Teile der Haut übertrafen an entzündlichen und granulomatösen Veränderungen alle sonstigen Organe. Hauptsächlich beteiligten sich hier die Histiocyten, dazu treten noch undifferenzierte Zellen zwischen den Fettzellen, die an den krankhaften Vorgängen ebenfalls mit teilnahmen, ebenso wie Astrocyten. Milz und Lymphdrüsen zeigten die bekannten Veränderungen. Beim Herzen ließ sich das Endstadium sehr ausgedehnter entzündlicher und degenerativer Vorgänge nachweisen. Bemerkenswert erscheint noch die Anwesenheit von mit Leishmanien vollgestopften Riesenzellen in Gefäßen, wobei durch Gefäßembolien die Erreger weitergeschleppt werden können. Entweder handelt es sich hierbei um Gefäßwandzellen, die sich abgelöst haben — das ist das Wahrscheinlichere — oder es sind parasitenbefallene Monocyten oder Hämohistiocyten. Augen und Nieren boten das Bild der A-Avitaminose (Hornhautgeschwüre, Iridocyclitis, Netzhautinfiltrationen, Kalkherde in den Harnkanälchen kleinzellige interstitielle Infiltrationen mit reaktiven Wucherungen).

Zusammenfassend kann folgendes gesagt werden: *Makroskopisch* findet man fast immer in den Körperhöhlen ein seröses Exsudat, Hyperplasien der Organe, besonders der Milz, Leber, Schilddrüse und der Lymphdrüsen. Die Haut ist ödematös. Die Lunge zeigt in den meisten Fällen keine Veränderungen. Bei der chronischen Form besteht eine starke Hypertrophie des ganzen Herzens und Veränderungen an den großen Gefäßen. — Eine besondere Bevorzugung eines Organs ist nicht vorhanden, es sei denn, daß es sich um die nervöse Form handelt, bei der außer dem Nervensystem und dessen Gefäßen die übrigen Organe durchschnittlich kaum verändert sind.

Die zahlreichen *mikroskopischen* Untersuchungen beim Menschen und bei den Tieren ergeben, daß die Teilung der Tryp. cruzi in oder zwischen den Zellen stattfindet. Erst als fertiges Trypanosom gelangt der Parasit in die Blutbahn. — Vorwiegend befindet der Parasit sich im reticulo-endothelialen System, aber nicht als Prädilektionsort; sondern die Trypanosomen häufen sich nur zuerst in sehr großer Zahl daselbst an. Daher gelangen sie nicht immer in die anderen Gewebe, abgesehen vom neurotropen Stamm, sondern erst sekundär siedeln sie sich dann dort an, besonders in der Skelet- und Herzmuskulatur, den Bindegewebszellen und dem Unterhautzellgewebe.

Von großer Bedeutung für die Pathologie der Chagaskrankheit ist, daß die Zellen das Eindringen der Parasiten und deren Vermehrung, auch bei Bildung von größeren Kolonien, ohne Reaktion oder degenerative Veränderungen vertragen können, obwohl es manchmal zu einer Druckatrophie kommt. Unter gewissen Umständen rufen die Parasitenkolonien eine reaktive Ansammlung von Entzündungszellen hervor, die nach der Ansicht von Mayer und Rocha-Lima entweder durch endotoxische Schädigung der zerfallenen Trypanosomen

oder durch das Ausschwärmen der Parasiten hervorgerufen sind. Außerdem findet man aber unabhängig von den Parasitenansammlungen in den verschiedensten Organen herdförmige Entzündungen, besonders im Herzen und Zentralnervensystem. Bei der chronischen Form der Chagaskrankheit hat man auch häufig eine diffuse interstitielle Entzündung, teilweise mit fibrinösen Veränderungen und ausgedehnten zelligen Infiltrationen.

Bei den Geschwürsbildungen an der Haut, den Hoden und auch dem Magen-Darmkanal bestehen die Entzündungsherde vorwiegend aus endothelialen Leukocyten (Monocyten) und Plasmazellen. Parasiten von der runden, unreifen Leishmaniaform sind fast immer vorhanden und liegen häufig innerhalb der Histiocyten.

Bei der nervösen Form sind die Entzündungsherde unregelmäßig verstreut, sowohl in der weißen als auch in der grauen Substanz. Auch hier ist eine ständige Beteiligung des reticulo-endothelialen Systems vorhanden, da nach Feststellungen von Vianna und Torres die Entzündungsherde vielfach in der Nachbarschaft capillarer und präcapillarer Gefäße liegen. Die meisten Zellen gehören zu der Mikroglia. Denn es besteht eine enge Beziehung zwischen den von Parasiten besiedelten Zellen und den sich aus ihnen umwandelnden Körnchenzellen der Mikroglia. Mit zunehmenden Entzündungserscheinungen verschwinden die Parasiten, so daß man in den älteren Herden keine Leishmaniaformen mehr findet. Entweder handelt es sich hier darum, daß die Parasiten im Gewebe geschädigt sind und durch ihre Zerfallsprodukte einen Entzündungsreiz ausüben oder daß der Parasit bei zunehmender Entzündung verschwindet.

Die Gefäße in der Nähe der Herde sind stets beteiligt; sie zeigen anfangs eine Infiltration der Adventitia, die schließlich zu einer vollkommenen Obliteration der Gefäße führt. Von der nervösen Substanz sind vorwiegend die Purkinjeschen Zellen und die Pyramidenzellen befallen. Hauptsächlich wird die Neuroglia von den Parasiten besiedelt, sehr viel seltener die Nervenzelle selber.

Künstliche Infektion.

a) Affen. Die Tiere wurden mit Meerschweinchenblut geimpft. Die Inkubationszeit für diese Affen betrug 11—14 Tage; nach 3—4 Wochen starben sie an der Trypanosomeninfektion. Die klinischen Erscheinungen bei der Erkrankung bestanden in zunehmender Blutarmut, Kurzatmigkeit und Störungen der Herztätigkeit.

Für Silenus rhesus (Macacus) ist Tryp. cruzi sehr pathogen. Bei 6 Tieren dieser Art machte Avantes mit einem brasilianischen Stamm Infektionsversuche. Ein Affe wurde mit den Faeces einer infizierten Triat. infestans geimpft, 2 mit dem Blut eines infizierten Meerschweinchens und 3 mit dem Blut eines infizierten Silenus. Alle Affen zeigten eine starke Infektion und gingen nach kurzer Zeit ein.

Die natürliche Infektion von 4 javanischen Cynomolgusaffen, die von Malamos nachgewiesen wurde, konnte auf Mac. cynomolgus, Mac. rhesus und Cercopithecus mona übertragen werden.

Ein Mac. cynomolgus, der mit 0,5 ccm Blut eines natürlich infizierten Affen geimpft wurde, erkrankte an einer Affenmalaria und starb 37 Tage nach der Infektion. Das Tier zeigte keine Trypanosomen im Blut. Es müssen aber

solche vorhanden gewesen sein, da das Blut mit Erfolg auf einen anderen Cynomolgusaffen verimpft werden konnte. Die Inkubationszeit belief sich auf 33 Tage.

Einem Mac. rhesus wurde ebenfalls 0,5 ccm Blut eines natürlich latent infizierten Cynomolgus eingespritzt. Auch dieser Affe starb 11 Tage nach der Infektion an einer Malaria; im peripheren Blut wurden keine Trypanosomen nachgewiesen. Das Tier hatte aber eine latente Infektion, da 0,4 ccm Blut dieses Affen auf einen Cynomolgus übertragen, diesen schwach infizierten. Inkubationszeit war 50 Tage. Ferner wurden 2 weitere Mac. rhesi und ein Cercopithecus mona infiziert. Die Inkubationszeit betrug 27, 45 und 33 Tage. Während des Verlaufes der Infektion kam es zu einem Stadium, in dem 20 Tage bis zu 1 Monat lang fast täglich die Parasiten in spärlicher Zahl nachgewiesen werden konnten. Dann verschwanden die Parasiten aus der peripheren Blutbahn und traten nur gelegentlich für kurze Zeit sehr vereinzelt auf. Die Zeit von Malamos' Untersuchungen ist noch zu kurz, um genau angeben zu können, wie lange sich die Trypanosomeninfektion hinzieht. Die Virulenz hat sich durch die Passagen bei Affen nicht verändert. Auch der kalifornische Stamm von Wood ließ sich erfolgreich auf Rhesusaffen übertragen.

b) Meerschweinchen. Reichenow impfte Meerschweinchen mit dem Enddarminhalt von Triat. dimidiata (aus Las Viñas-Guatemala) und mit dem Blut eines natürlich infizierten Hundes. Er machte auch Passagen zwischen Meerschweinchen und Passagen anderer Tiere, z. B. experimentell am Meerschweinchen infizierte Triatomenlarve — Maus — Meerschweinchen — Ratte — Meerschweinchen.

Im Verhalten dieser verschiedenen Trypanosomenstämme waren beim Meerschweinchen keine Unterschiede zu erkennen. Auch durch die Passagen traten keine Veränderungen in bezug auf die Virulenz auf. Im ganzen impfte er 12 Tiere. 11 davon überstanden die Infektion; eins, das mit dem Darminhalt von Triatoma infiziert war, starb an einer akuten Erkrankung. Jedoch muß hier bemerkt werden, daß Reichenow, als das Tier nach 21 Tagen noch keine Trypanosomen zeigte, nochmals injizierte. Schon 6 Tage nach dieser zweiten Injektion traten die Trypanosomen auf; also hatte demnach die erste Infektion wahrscheinlich doch stattgefunden. Entweder wirkte die zweite Infektion verstärkend, oder es waren besonders viele infektiöse Trypanosomen vorhanden. 50 Tage nach der ersten Infektion starb das Tier. 2 Meerschweinchen, die mit diesem Blut geimpft waren, zeigten denselben Verlauf der Infektion wie alle anderen Tiere.

Die Inkubationszeit bei den Meerschweinchen ist recht verschieden. 9 Tiere impfte Reichenow in Guatemala. Die Inkubationszeit betrug 12—28 Tage. Später in Hamburg infizierte er 3 Meerschweinchen. Bei diesen Tieren betrug die Inkubationszeit 31, 36 und 39 Tage; allerdings waren in diesen Fällen die Trypanosomen auch länger nachweisbar. Die Trypanosomen konnten bis zu 165 Tagen — 73 Tage war die kürzeste Zeit — gesehen werden. Häufig waren, besonders bei den länger dauernden positiven Ergebnissen, Zwischenräume mit negativen Blutbefunden.

Die *Trypanosomenstämme in Guatemala* sind nach Reichenows Erfahrungen *nicht besonders pathogen für Meerschweinchen.* Sie rufen bei diesen Tieren eine mehr oder weniger leichte Infektion hervor, die nach längerer Dauer von selbst erlischt.

In Panamá machten CLARK und DUNN zahlreiche Versuche am Meerschweinchen. Sie impften 21 Tiere mit macerierten Triatomen. Eines dieser Meerschweinchen machte eine sehr leichte Infektion durch; es wurde nur gelegentlich 1 Trypanosom im dicken Tropfen gefunden. Die schwerste Infektion dieser Tiere zeigte 600 Trypanosomen im dicken Tropfen während der ganzen Infektionsperiode. Die Zahl bei den anderen Tieren schwankte zwischen 100 bis 500 Trypanosomen im dicken Tropfen. (Die Zahl der Gesichtsfelder wird nicht von den Autoren angegeben.)

Inkubationszeit von Tryp. cruzi bei Tieren, die auf verschiedenem Wege infiziert sind. CLARK und DUNN-Panamá.

Ursprung der Inoculation	Infizierte Tiere	Inkubationszeit
Menschlicher Krankheitsfall	Kaninchen 1	8 Tage
	Kaninchen 2	8 „
	Meerschweinchen	17 „
	Meerschweinchen	9 „
	weiße Ratte	9 „
	weiße Ratte	10 „
Meerschweinchen 20 (1. Subinoculation) Fortimpfung	Meerschweinchen	23 „
	Meerschweinchen	28 „
	Meerschweinchen	5 „
	Meerschweinchen	17 „
	Fledermaus	15 „
	Fledermaus	3 „
Meerschweinchen 21 (1. Subinoculation) Fortimpfung	Seidenäffchen	15 „
Hunde, natürliche Infektion	weiße Maus	16 „
	weiße Maus	10 „
	weiße Ratte	9 „
	weiße Ratte	11 „
	Meerschweinchen	4 „
	Meerschweinchen	3 „
Weiße Ratte (1. Subinoculation) Fortimpfung	Meerschweinchen	14 „
	Meerschweinchen	15 „
	Fledermaus	20 „
Fledermäuse (Blut von 4 Tieren)	weiße Ratte	15 „
Ratte	weiße Ratte	14 „
	Meerschweinchen	8 „
Meerschweinchen 5 (2. Subinoculation) Fortimpfung	weiße Maus	14 „
	weiße Maus	14 „
	Meerschweinchen	9 „
Meerschweinchen 25 (3. Subinoculation) Fortimpfung	Hund 3	19 „
	Hund 4	10 „

Von den weiteren 39 Tieren, die von CLARK und DUNN mit dem Blut verschiedener Passagen geimpft wurden, sind 33 am Leben geblieben und ausgeheilt. Der Verlauf der Krankheit war gutartig-chronisch. 2 Meerschweinchen, die durch Saugenlassen von Triatomen infiziert wurden, zeigten nie mehr als 1 Trypanosom je Gesichtsfeld. Inkubationszeit betrug 12—18 Tage. Die schwerste Infektion wurde bei einem Meerschweinchen beobachtet, das mit dem Blut eines infizierten Hundes geimpft war.

ZUCCARINI erzielte bei Verwendung von argentinischen Stämmen bei 3 von 6 jungen Meerschweinchen eine Infektion, die den gleichen Verlauf wie bei den erwachsenen Tieren aufwies, d. h. ziemlich harmlos war.

Auch die *brasilianischen Stämme scheinen nicht sehr virulent für Meerschweinchen zu sein.* Im Tropeninstitut in Hamburg wird seit 9 Jahren ein derartiger Stamm fortgezüchtet. Die Infektion hat stets den gleichen chronischen Verlauf, endet aber nie tödlich. Nach Versuchen von Mayer und Rocha-Lima mit anderen brasilianischen Stämmen kann die Infektion nach akutem Verlauf zum Tode führen.

Eine Übertragung der Infektion von natürlich infizierten javanischen Cynomolgusaffen auf Meerschweinchen gelang Malanos nur sehr selten.

Meerschweinchen sind häufig lange Zeit hindurch Parasitenträger (Romaña und Schürmann).

c) Kaninchen. Auch die experimentelle Übertragung auf Kaninchen glückte verschiedenen Forschern. *Die Infektionen verliefen sehr leicht, ähnlich wie beim Meerschweinchen.* Nur scheint die Infektion noch rascher zu erlöschen. Versuche wurden gemacht von Reichenow, Mayer und Rocha-Lima, Clark und Dunn. Dias impfte ein Kaninchen intraperitoneal mit dem Blut einer Frau, in deren Blut keine Trypanosomen gefunden werden konnten; die Machado-Reaktion war aber positiv. Erst 48 Tage nach der Impfung zeigten sich Parasiten im Blut des Kaninchens. Die Infektion erwies sich als gutartig. Dagegen nahmen die Infektionen, die Zuccarini mit 4 argentinischen Chagasstämmen bei neugeborenen Kaninchen vornahm, einen sehr schweren Verlauf. Die Parasiten erschienen am 5. Tage im Blut und vermehrten sich bis zum Tode. Die Tiere verloren bis zu 20% ihres Gewichtes und starben nach 20 Tagen. Bei einem erwachsenen Kaninchen, das mit dem Blut eines schwer infizierten jungen Kaninchens gespritzt worden war (19. Tag der Infektion), ließen sich dagegen im Blut niemals Parasiten auffinden.

d) Weiße Mäuse. Mayer und Rocha-Lima impften Mäuse mit brasilianischen Trypanosomenstämmen, und zwar subcutan und intraperitoneal. Beide Arten der Übertragung waren erfolgreich. Durch Aufträufelung infektiösen Blutes auf die unverletzte Mundschleimhaut gelang die Infektion ebenfalls. Die beiden Autoren beobachteten sowohl akute als auch chronische Infektionen. Bei Tieren, die zur selben Zeit mit dem gleichen Virus geimpft wurden, war der Verlauf der Krankheit sehr verschieden. Es trat eine Virulenzsteigerung in den Passagen auf. Die Inkubationszeit betrug zunächst 10—14 Tage und sank nach zahlreichen Passagen auf 6 Tage herab. Anfangs starb nur ein geringer Prozentsatz der infizierten Mäuse, dann aber gingen die meisten Mäuse nach 2—4 Wochen ein; nur bei einzelnen Tieren kam es zu einer chronischen Erkrankung; diese Tiere lebten noch mehrere Monate.

Nach Reichenow ist die Maus das einzige der geprüften Tiere, für das der Trypanosomenstamm Guatemala pathogen ist. Er legte im Hamburger Tropeninstitut einen Stamm von Mäusen an und verwendete hierzu den Enddarminhalt einer Triatomenlarve, die er aus dem Ei gezüchtet hatte. In Guatemala hatte diese Larve zuerst an einem infizierten, zum zweiten Male an einem nichtinfizierten Meerschweinchen gesogen. Das Insekt zeigte nur wenig Flagellaten. Bei der Maus traten erst 2 Monate nach der Impfung die Trypanosomen im Blut auf. 27 Tage später starb die Maus. In den Passagen betrug die Inkubationszeit 8—23 Tage.

Die Tiere der ersten 3 Passagen gingen innerhalb von $1^1/_2$—3 Monaten ein. Dagegen lebten die Tiere der 7. Passage noch durchweg $4^1/_2$—5 Monate.

Jedoch kam es bei keinem der Tiere zum Erlöschen der Infektion. Die Trypanosomen waren immer nachweisbar und durchschnittlich reichlicher als im Meerschweinchenblut.

CLARK und DUNN impften Mäuse mit dem Herzblut von Meerschweinchen in 3. Passage. Die Mäuse zeigten am 14. Tage Trypanosomen im Blut, bekamen eine schwere Infektion und starben.

Mit 4 argentinischen Stämmen arbeitete ZUCCARINI, und zwar mit 2 Stämmen aus Triatomen und 2 Stämmen vom Menschen. Alle Stämme waren auf Mäusepassagen weiter fortgeführt worden. Kleine, 1—5 Tage alte weiße Mäuse starben nach Einverleibung von 0,1 ccm Blut innerhalb von 11 bis 18 Tagen. Die Zahl der Trypanosomen stieg im Laufe der Zeit dauernd an und erreichte schließlich 50—60 im Gesichtsfeld (Zeiß 40 m Okular 4). Durch die Passage ließ sich die Inkubationszeit verkürzen, während die Erkrankungsdauer unbeeinflußt blieb. Alle Stämme hatten während ihrer Mäusepassagen einen Virulenzverlust erfahren. Die histologischen Untersuchungen wiesen zahlreiche leishmaniahaltige Herde in der Herzmuskulatur der Tiere nach, nicht aber in Leber, Milz und Nieren.

Auch der kalifornische Stamm erwies sich als pathogen für die weiße Maus (WOOD).

MALAMOS (1935) spritzte Mäuse mit dem Blut natürlich infizierter javanischer Cynomolgusaffen. Er verimpfte auf 6 junge Mäuse je $^1/_4$ ccm Blut der Affen. Bei allen Mäusen traten nach einer Inkubationszeit von 14, 16, 18, 19, 21 und 24 Tagen Trypanosomen in spärlicher Anzahl auf. Von einer dieser Mäuse wurde eine Passage auf 4 Mäuse, 1 Ratte, 1 Meerschweinchen und 1 Katze vorgenommen. Nach einer Beobachtungszeit von 28 Tagen waren die Ratten, das Meerschweinchen und die Katze noch parasitenfrei. Die Mäuse zeigten nach einer Inkubationszeit von 10, 12, 14 und 16 Tagen eine Infektion, die deutlich stärker war als bei den Mäusen in 1. Passage. Die Parasiten waren sehr viel zahlreicher vorhanden. 3 Mäuse erlagen der Erkrankung 8, 14, 32 Tage nach dem ersten Auftreten der Trypanosomen. Mit der einen überlebenden Maus wurde eine 3. Mauspassage angelegt. Diese Passage verhielt sich genau so wie die 2. — Mit dem Kot von Triat. infestans, die bei den javanischen Cynomolgusaffen mit Erfolg zum Saugen angesetzt waren, gelang die Infektion bei Mäusen mit Leichtigkeit. Malamos impfte mit einer Aufschwemmung des infizierten Triatomenkotes in physiologischer Kochsalzlösung, und zwar subcutan. Die Infektion war bei den auf diese Weise geimpften Mäusen virulenter als diejenige bei direkter Blutübertragung von infizierten Affen auf Mäuse. Mehrere Mäuse starben an der Infektion. Ein einziges Mal gelang die Infektion einer Maus durch die unverletzte Mundschleimhaut.

Die geweblichen Untersuchungen der von MALAMOS *infizierten Mäuse ergaben folgendes:*

Die Parasiten zeigten sich vorzugsweise in der Muskulatur, sowohl in der Herz- wie in der quergestreiften Muskulatur. In der *Leber* konnte man in den histologischen Schnitten nur sehr schwierig Parasiten nachweisen; dagegen gelang es fast immer im Leberausstrich. Außerdem zeigte das Organ herdförmige entzündliche Rundzellinfiltrate in den GLISSONschen Dreiecken und Zellanhäufungen zwischen den Leberzellbalken. Hin und wieder kam es zu einer starken Degeneration und Verfettung der Leberzellbalken. An der *Milz* stellte MALAMOS in fast allen Fällen eine leichte Hyperämie und eine Hyperplasie der Lymphfollikel fest. Parasiten waren im Schnitt nie, in den Organausstrichen nur selten

zu finden. In der *Lunge* waren in den Schnitten *keine* Parasiten. Im Ausstrichpräparat sah man eine gar nicht so geringe Anzahl von Vermehrungsformen. In der *Niere* kommt es zu herdförmigen entzündlichen Infiltraten. Parasiten sind nur selten nachzuweisen. Im *Gehirn,* in der *Haut* und im Knochenmark fand MALAMOS niemals Parasiten. Nur bei einer Maus zeigte sich in der weißen Substanz des Gehirns ein granulomartiges Knötchen, welches als Folge der Trypanosomeninfektion erklärt wurde.

Die Parasitenanhäufungen verhielten sich bei diesen Mäusen genau so wie bei allen anderen Versuchstieren der verschiedenen Forscher. Sie hatten sich unter Anpassung der Zellgrenzen als Leishmaniaformen in reaktionslosen Cysten angesammelt. Wurden die Parasiten frei und dann zerstört, so kam es zu herdförmigen und diffusen Entzündungsvorgängen, die bei weiterem Fortschreiten zur Degeneration und vollständigen Zerstörung der Gewebe führen konnten. In frischeren Entzündungsherden fand MALAMOS noch Parasiten. In älteren Herden waren sie vollkommen verschwunden.

e) Weiße Ratten. Von den natürlich infizierten Affen übertrug MALAMOS Blut auf Ratten. Die Infektion ging nur bei einem Teil der Ratten an. Die meisten Ratten zeigten nach einer Beobachtungszeit von 67 Tagen keine Parasiten.

REGENDANZ (1930) untersuchte im Tropeninstitut in Hamburg an Ratten die Infektion mit dem dort vorhandenen brasilianischen Stamm. *Die Infektion verlief um so stärker, je jünger die Tiere waren.* Es starben nur diejenigen Ratten, welche in den ersten Lebenstagen infiziert wurden. Die Dauer der Infektion war abhängig von dem Alter, in dem der Versuch gemacht wurde. Bei sämtlichen Tieren verschwanden die Trypanosomen in der 7. Lebenswoche für immer. In diesem Alter waren Neuinfektionen mit dem brasilianischen Stamm nicht mehr möglich.

Auch REICHENOW bestätigt durch seine Versuche, daß die *älteren Tiere für die meisten Cruzistämme nicht empfänglich* sind und nur auf junge Tiere die Parasiten übertragen werden können. Er infizierte in Hamburg 8 junge Ratten eines Wurfes und die dazugehörige Mutter mit einem dort vorhandenen Trypanosomenstamm (übertragen von einem Triatoma auf ein Meerschweinchen, s. S. 430). Zur Zeit der Injektion waren die Jungen 19 Tage alt. Nach 12 Tagen traten bei sämtlichen Tieren Trypanosomen im Blut auf; keines der Tiere starb an der Infektion. Die Trypanosomen verschwanden bei 4 Ratten am 37., 39., 48. und 50. Lebenstage, bei den restlichen 4 gleichzeitig am 52. Tag. 5 Monate beobachtete REICHENOW die Tiere noch und konnte keine Parasiten mehr nachweisen. Das Muttertier war dauernd negativ.

CLARK und DUNN infizierten eine Anzahl Ratten mit dem Blut von natürlich erkrankten Hunden, mit Menschenblut und mit Rattenblut sowie durch Überimpfung von natürlich infizierten Fledermäusen. Die Ratten wurden positiv und wiesen alle Trypanosomen im Blut auf; die Inkubationszeit belief sich auf 9—14 Tage. Das Alter der Tiere ist nicht angegeben. Die Autoren schreiben, daß es gleichgültig ist, ob jüngere oder ältere Tiere infiziert werden; eine Infektion findet immer statt. Nach ihren Versuchen sind auch erwachsene Ratten für eine Parasitenverimpfung empfänglich. Mit dem kalifornischen Stamm erzielte auch WOOD Infektionen.

Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang die Befunde von GALLIARD. Er betont den frühzeitigen Befall der Bauchhöhle der mit Tryp. cruzi infizierten weißen Mäuse und Ratten. Den Stamm erhielt er aus einer natürlich infizierten Triatoma rubrovaria. Im Blut finden sich die Erreger während des ganzen Verlaufes der Infektion nur spärlich und unregelmäßig, dagegen sind sie regelmäßig als richtige Trypanosomen im Unterschied zu den Kulturformen

in der Bauchhöhlenflüssigkeit vorhanden und führen schließlich durch ihre ständige Vermehrung zum Tode. Es stellen sich Ödeme der Bauch- und Brustwand ein, und in den subcutanen Flüssigkeitsansammlungen finden sich mehr Trypanosomen, als man eigentlich erwartet. Nur ausnahmsweise geht die Infektion der Bauchhöhle zurück. Bei gleichzeitiger Mischinfektion bildet sie sich verzögert aus. Verfasser empfiehlt zur starken und raschen Erzeugung dieser Erscheinungen die subcutane Impfung. Es handelt sich offenbar um einen Tropismus dieses Stammes zur Bauchhöhle, der von der Art der Infektion unabhängig ist.

Der Verlauf ist bei der Ratte nicht sehr ausgeprägt, und die Infektion verschwindet in ein paar Tagen. Dagegen bleibt sie bei der Maus während des ganzen Krankheitsverlaufes bestehen und zeigt eine fortschreitende Entwicklung. Gelegentlich tritt der Tod vor dem Erscheinen der Parasiten im peripherischen Blut ein. In der Muskulatur der Bauchhöhle finden sich Leishmaniaformen, in den serösen Höhlen Leishmania- und Leptomonadenformen.

Diese Befunde erinnern in gewisser Weise an die gelungene Generalisation der Infektion mit Leishmania tropica (Orientbeule) bei der weißen Maus. So ergab sich nach den Arbeiten von M. Mayer, Laas und Sonnenschein nach der 8. Passage bei der intraperitoneal geimpften Maus eine Virulenzsteigerung der Leishmanien, die sich in Erzeugung eines hochgradigen blutig-serösen Ascites äußerte. Eine dieser Mäuse zeigte dicke weißliche Auflagerungen auf Bauchfell, Milz und Leber. Sie enthielten massenhaft Leishmanien. Die Bauchfellauflagerungen erwiesen sich als proliferierende Peritonitis. Aus der Bauchhöhlenflüssigkeit ließen sich die Leishmanien nur durch Züchtung nachweisen. Die inneren Organe dieser Maus waren frei, dagegen fanden sich an den inneren Organen der Mäuse der gleichen Versuchsreihe schwerste Veränderungen, die sich geweblich in diffuser herdförmiger Wucherung des Reticuloendothels äußerten.

f) Hunde. Da das Verhalten von Tryp. cruzi im Hunde für die Epidemiologie der Chagaskrankheit besonders wichtig ist, weil der Hund sehr häufig von den Eingeborenen als Haustier gehalten wird, haben verschiedene Forscher Übertragungsversuche an diesen Tieren gemacht. Reichenow hat in Guatemala 2 Hunde von einem Wurf von 5 Stück mit dem Enddarminhalt einer erwachsenen Triatoma infiziert. Der eine Hund wurde am 22., der andere am 31. Lebenstage geimpft. Nach 12 Tagen zeigten beide im Blute Trypanosomen, die beim ersten Tiere nur in geringer Zahl auftraten, beim zweiten dagegen zunahmen. Der eine Hund starb 15 Tage, der andere 14 Tage später. In Hamburg hat Reichenow noch einmal einen 3 Monate alten Hund mit demselben Stamm geimpft, mit dem die Ratten (s. o.) infiziert wurden. Erst nach 1 Monat fand Reichenow Trypanosomen im Blut; sie waren 20 Tage nachweisbar. Der Hund blieb klinisch vollkommen gesund. 5 Monate nach dem Verschwinden der Trypanosomen im Hunde wurden 2 Mäuse mit einer größeren Menge von dessen Blut geimpft, ohne daß eine Infektion auftrat. Reichenow schließt daraus, daß die Trypanosomenstämme in Guatemala für erwachsene Hunde sehr wenig pathogen sind.

Clark und Dunn impften 2 in gut gepflegtem Zustande befindliche Hunde, die 2 Monate alt waren; der eine erhielt 1 ccm Herzblut eines Meerschweinchen in 3. Passage (Meerschweinchen-Maus-Meerschweinchen), der andere bekam 0,5 ccm Herzblut einer Maus. Beide dieser Impfungen hatten

positive Ergebnisse. Der 1. Hund zeigte nach 19 Tagen Trypanosomen im Blut, der andere nach 10 Tagen. Über den Verlauf der Infektion geben die Autoren nichts an.

Über zahlreiche Versuche an Hunden berichten E. Villela und Torres. Der verwendete Trypanosomenstamm kommt von natürlich infizierten Gürteltieren, die in der Umgebung von Lassance (Minas Geraes) gefunden worden waren. Die Virulenz der Trypanosomen war schon stark und wurde noch gesteigert durch Einimpfen bei Meerschweinchen und jungen Hunden. Allerdings mußten bei diesen Tieren mehrere Reinfektionen vorgenommen werden. Nur in einem Falle, bei einem Meerschweinchen, gelangen die Versuche schon in der 2. Passage.

Die Versuchstiere (Hunde) waren isoliert. Jeder erhielt seinen eigenen Käfig. Alle waren erwachsen. Um eine Kontrolle zu haben, wurden einige mit Tryp. cruzi geimpft, andere nicht. Letztere zeigten niemals Lähmungserscheinungen, während die ersteren motorische Störungen, unregelmäßige Bewegungen und eine Tendenz zum Fallen zeigten. Schließlich trat eine ausgesprochene Lähmung der Extremitäten auf; häufig litten sie auch an einer starken Atemnot. Die gesund gebliebenen Hunde wurden später mit Tryp. cruzi geimpft. Erst nach dieser Impfung bekamen die Tiere Lähmungen, die rasch zunahmen und nach kurzer Zeit zum Tode führten.

$^1/_2$—1 Monat nach der Übertragung erschienen die Trypanosomen im Blut. Die Lähmungserscheinungen traten meist am 25.—35. Tage auf. Der Tod erfolgte zwischen dem 30.—40. Tage. Von den 39 Hunden, die Lähmungen bekamen, blieben nur 2 am Leben.

Nach Berichten von Reichenow *tötete der sehr virulente brasilianische Stamm* im Institut in Hamburg *nur dann Hunde, wenn sie in den ersten Lebenswochen infiziert wurden.* Nach einer Passage durch Triatoma büßte dieser Stamm an Virulenz ein. Nach 40tägiger Entwicklung in der Wanze wurde der Enddarminhalt einem $3^1/_2$ Monate alten Hunde eingespritzt. Nach einer Inkubationszeit von 13 Tagen traten Trypanosomen auf, blieben nur 2 Wochen nachweisbar und verschwanden dann ganz. Gesundheitlichen Schaden erlitt das Tier nicht.

Junge Hunde erliegen der Infektion meist ziemlich rasch und eignen sich daher gut zum Nachweis von Trypanosomen bei verdächtigen Krankheitsfällen. Meist kann man ihnen 20 ccm Blut geben — also wesentlich mehr als einer weißen Maus — und erhöht damit die Aussicht auf einen positiven Nachweis erheblich (Mazza, Dias und Romaña; Basso und Basso). Auch bei chronischen Erkrankungen gelingt das Auffinden der Parasiten auf diese Weise noch. Allerdings muß man bis zur mikroskopischen Feststellung des Erregers im Blut des Hundes oft lange — 1—2 Monate — warten (Mazza).

g) Vererbung von Tryp. cruzi beim Säugetier. In den Jahren 1916—1917 suchte E. Villela durch experimentelle Übertragung eine Infektion der Frucht nachzuweisen. Er impfte eine trächtige Hündin mit Trypanosomen von einem natürlich infizierten Tatú. Die Hündin bekam eine Paraplegie. Sie brachte 3 Junge zur Welt. Da 2 von ihnen ohne eine Neuimpfung ebenfalls Paraplegien erlitten, nahm Villela an, daß eine intrauterine Infektion der Früchte stattgefunden habe. Leider ist der Nachweis von Parasiten in den Organen nicht erbracht worden, da sie fortgeworfen wurden. 1924 sah dann der gleiche Forscher in den toten und teilweise macerierten 9 Früchten einer künstlich infizierten

Hündin zweimal Trypanosomen im Blut und leishmaniaförmige Ansammlungen des Erregers in der Herzmuskulatur.

4 Jahre später gelang NATTAN-LARRIER der Nachweis der Vererbung der Infektion beim Meerschweinchen. Bei 11 infizierten Muttertieren fand er 2 Junge, die Trypanosomen im Blute hatten. Desgleichen enthielt die Amnionflüssigkeit zweimal den Erreger. NATTAN-LARRIER ist der Ansicht, daß die Placenta von dem Leishmaniastadium der Erreger durchwandert werden kann.

Bei einer trächtigen Maus beobachteten CHAGAS und VIANNA *Anhäufungen von leishmaniaformen Parasiten in der Placenta*, an der Grenze zwischen mütterlichem und fetalem Gewebe. Die Feten selbst waren nicht infiziert, ein Befund, der übrigens bei der Maus gegen eine intrauterine Übertragung spricht.

MAZZA fand bei seinen Forschungen nach natürlich infizierten Hunden vier 2 Monate alte Hunde stark befallen. Da auch das Muttertier zahlreiche Trypanosomen im peripherischen Blut aufwies, glaubt MAZZA, daß es sich hier um eine intrauterin übertragene Erkrankung gehandelt hat.

Später teilt er unter anderen Beobachtungen folgende mit: Eine natürlich infizierte Hündin warf 9 Junge, 2 Tiere starben sofort, bei 5 von den 7 restlichen Jungen ließen sich nach 39 Tagen bei 3 und nach 46 Tagen bei 2 Tieren Trypanosomen nachweisen. Zwei erlagen der Infektion, die anderen wurden getötet. Bei einem neuen Wurf von 5 Jungen starben sofort alle 5, keins wies Trypanosomen auf. Dagegen konnten sie durch Blutüberimpfung wieder bei der Mutter festgestellt werden.

Über eine erfolgreiche intrauterine Übertragung berichtet CAMPOS. Er infizierte eine Hündin von 9 Monaten mit Tryp. cruzi. Nach einiger Zeit verschwanden die Parasiten aus dem Blut und ließen sich auch später nicht mehr feststellen. Die Hündin wurde zweimal trächtig: einmal 6 Monate, das andere Mal 18 Monate nach der Infektion. Einige von den Jungen wurden getötet. Es fanden sich die für die Erkrankung typischen Organveränderungen mit Parasiten. Außerdem konnte man die Erkrankung von einem dieser Tiere erfolgreich auf einen gesunden Hund übertragen.

Mit diesen Versuchen ist die Frage der Übertragung vom mütterlichen auf den kindlichen Organismus beim Hunde und beim Meerschweinchen im positiven Sinne entschieden.

h) Fledermäuse und sonstige Säugetiere. J. RODHAIN und L. VAN DEN BERGHE impften 2 Fledermäuse (Epomophorus wahlbergi haldemani) mit Tryp. cruzi. Die Tiere erhielten eine Einspritzung unter die Haut (0,5 ccm) von stark verseuchtem Kaninchenblut. 6 Tage später starb die eine Fledermaus an einer starken Infektion. Das andere Tier zeigte am 7. Tage zahlreiche Trypanosomen im Blut (genaue Zahlen geben die Verfasser nicht an) und erlag der Erkrankung 20 Tage nach der Impfung. WOOD machte zahlreiche Übertragungen mit dem kalifornischen Stamm aus dem Enddarm einer T. protracta. So infizierte er erfolgreich ein Opossum (Didelphys virginiana virginiana KERR), Waldratten (Neotoma fuscipes annectus ELLIOT und Neotoma fuscipes macrotus THOMAS), 5 Spezies weißfüßige Mäuse [Peromysius eremicus fraterculus (MILLER), P. californicus insignis RHOADS, P. californicus californicus (GAMBELL), P. maniculatus gambeli (BAIRD), P. truci gilberti (ALLEN)].

Ferner lassen sich nach MAZZA künstlich infizieren Frettchen (Hurones, Grisonella shiptoni THOMAS). Allerdings kommt es hier nur zu einer latenten

Infektion, die sich durch Verimpfung von Blut auf weiße Mäuse nachweisen läßt. Histologisch waren keine Veränderungen festzustellen. Das gleiche gilt für das Gürteltier (Quirquincho bola, Tolypeutes mataco).

Beim Dachs (Coatí, Nasua solitaria cinerascens Lönnb.) traten Trypanosomen im Blut auf, histologische Veränderungen der inneren Organe und der Muskulatur fehlten. Verwendet wurde für die Impfungen ein Stamm aus Ausscheidungen von Wanzen, die einer weißen Maus eingespritzt und von da auf ein Gürteltier (Chaetophractus) übertragen worden waren.

Ebenso läßt sich bei jungen Füchsen (Zorro) — infiziert wurde je ein Tier der Gattung Pseudalopex culpaeus andinus Thos. und Cerdocyon thous jucundus Thos. — eine Infektion mit positivem mikroskopischen Befund erzielen. Bei beiden Tieren waren die Erreger 32 und 33 Tage nach der Verimpfung im Blut 10 und 18 Tage lang aufzufinden. Eine Verimpfung auf weiße Mäuse verlief am 162. und 163. Tage nach der Infektion noch positiv. Ein erwachsenes Exemplar (Pseudalopex) zeigte nur eine latente, durch Tierversuch nachweisbare Infektion (s. S. 432).

Ein Waschbär (Mayoato, osito lavador, Procyon cancrinorus nigripes) hatte 41 Tage nach der Infektion für 21 Tage Parasiten im Blut. Eine positive Überimpfung auf die weiße Maus gelang noch nach 350 Tagen.

Von allen diesen Tieren litt keines unter der Infektion, ebensowenig waren ihre Organe von irgendwelchen histologischen Veränderungen befallen.

Auch bei zwei jungen Tapiren (Carpincho, Hydrochieus Hydrochoeris notialis Hollister) ging die Infektion mit einem vom Menschen gewonnenen Stamm an. Beide Tiere erkrankten an einer latenten Infektion, denn es erwies sich ihr Blut lediglich bei der Verimpfung auf weiße Mäuse virulent. Bei dem einen Tier ließen sich im Herzen kleine Herde mit Leishmanien nachweisen, bei dem anderen beschreibt Mazza entzündliche Veränderungen, „die vielleicht als Reste eines früheren Befalls mit Parasiten angesehen werden können".

Reihenversuche mit künstlicher Infektion bei 10 Gürteltieren (Chaetophractus vellerosus vellerosus Gray) ergaben keine Verkürzung der Inkubationszeit, die zwischen 6 und 29 Tagen schwankte. Histologische Veränderungen hatten 8 von den 10 Tieren, während sämtliche Überimpfungen positiv ausfielen. — Bei einem anderen Gürteltier konnte man die Erreger mikroskopisch bis zum 60. Tage verfolgen und der Nachweis durch Überimpfung gelang bis zum 93. Tage. Spätere Versuche (173. und 229. Tag) fielen negativ aus. Merkwürdigerweise fehlten histologische Veränderungen. Zusammenfassend läßt sich aus den letzten Versuchen ableiten, daß die Aufenthaltsdauer der Trypanosomen im Blut der Gürteltiere sich ungefähr auf die gleiche Zeit beläuft wie das akute Stadium der Chagaskrankheit beim Menschen.

i) Kaltblüter. 1925 teilte Niño mit, daß es ihm gelungen sei, bei Kröten (Bufo marinus) eine tödliche Infektion mit Tryp. cruzi zu erzeugen. Da frühere Übertragungsversuche von Nägler auf Kanarienvögel, Eidechsen und Frösche nicht geglückt waren (1913), prüften Dios, Werngren und Perez die Angaben von Niño nach, konnten sie aber nicht bestätigen. Sie verwendeten 64 in der Umgebung von Buenos Aires gewöhnlich vorkommende Kröten und infizierten diese Tiere mit Flagellaten aus dem Darm natürlich verseuchter Triatomen, mit trypanosomenhaltigem Kinder- und Mäuseblut. Blut- und

Organuntersuchungen fielen negativ aus, ebenso Überimpfungen auf weiße Mäuse. Verfasser erklären sich die Befunde Niños damit, daß er Kaltblütertrypanosomen fand oder Hämogregarinen. Ebensowenig vermochte Dias Tryp. cruzi auf Reptilien (Tropidurus torquatus und Ameiva surinamensis) und Molche (Leptodactylus ocellatus) und auf Kröten (Bufo crucifer) zu übertragen. Die entnommene Bauchhöhlenflüssigkeit zeigte, daß die Parasiten bereits nach 4 Stunden durch Auflösung und durch Phagocytose zerstört worden waren. Auch Bruni hatte Mißerfolge mit seinen Übertragungsversuchen auf Frösche (Rana esculenta, Rana viridis, Bufo vulgaris) (1926).

k) Übertragung auf artverwandte Insekten. Ferner hat man versucht, ob Tryp. cruzi nicht auch in anderen Gliederfüßlern, die mit den Wanzen nahe verwandt sind, den gleichen Entwicklungsgang durchmacht wie in der Triatoma und ob mit diesen Insekten ebenfalls Versuchstiere zu infizieren seien.

Zunächst erzielten Brumpt, M. Mayer und Rocha-Lima ein fast 100%iges Angehen der Infektion bei der gewöhnlichen Bettwanze (Cimex lectularius) und es gelang ihnen, auf diese Weise auch Infektionen bei weißen Ratten nachzuweisen, deren Blutuntersuchungen negativ ausgefallen waren, und zwar dadurch, daß sie die Wanzen an den Ratten saugen ließen und nachher ihren Kot untersuchten (s. unter Diagnose S. 359). Auch Blacklock berichtet über eine erfolgreiche Übertragung der Trypanosomen auf C. lectularius.

In letzter Zeit bestätigt Robertson die Infektionsmöglichkeit der Bettwanze in Tela (Honduras). Er verwendete hierzu C. rotundatus. Noch nach 3 Monaten erwiesen sich die Tiere als infektionstüchtig.

Auch auf C. boueti läßt sich T. cruzi übertragen (Brumpt).

Viel wichtiger für die Fortführung experimenteller Untersuchungen erwies sich die gleichfalls von Brumpt, Mayer und Rocha-Lima aufgefundene Tatsache, daß sich die Chagastrypanosomen in Ornithodorus moubata jahrelang halten können, ohne an ihrer Infektionsfähigkeit und ihrer Virulenz abzunehmen. Es bildet sich also ein Dauerparasitismus aus. Dadurch ist man in der Lage, das Virus jahrelang ohne große Kosten zu halten, denn Zecken können bekanntlich monatelang hungern. So gelang Mayer und Rocha-Lima die Fortführung der Trypanosomen über 5 Jahre. Ein Befall der Speicheldrüsen findet nicht statt, dagegen läßt sich in den Epithelzellen des Magens eine sehr starke Vermehrung der Erreger nachweisen. Auch gelingt die Infektion der Versuchstiere durch Verfüttern der infizierten Zecken. Die sonst übliche Infektion des Versuchstieres erfolgt anscheinend ähnlich wie beim Rückfallfieber durch Entleerung der Coxalflüssigkeit, welche die Zecken während des Saugens ausscheiden.

Dunn stellte Versuche an mit Ornithodorus talaje und O. venezuelensis. Er ließ zunächst O. talaje an infizierten Meerschweinchen saugen und erhielt durch späteres Saugenlassen dieser Zecken an gesunden Tieren keine Infektion. Ebensowenig erwies sich der Zeckenbrei bei Einspritzungen als infektiös. Dagegen gelangen die gleichen Versuche mit O. venezuelensis. Praktisch in Frage kommen diese beiden Zecken als Überträger wohl kaum. Doch kann sich Tryp. cruzi in O. venezuelensis entwickeln und länger als 6 Monate in dieser Zecke infektionstüchtig bleiben. Auch Reichenow hatte mit 3 Exemplaren von O. talaje keinen Erfolg.

Ferner hält sich Tryp. cruzi in der Zecke Rhipicephalus sanguineus, einem Ixodiden und Amblyomma cayennense (Neiva), während es im Hundefloh anscheinend leicht eingeht (Yamasaki, Wenyon).

Rodhain und Brutsaert konnten eine Infektion der Schaflausfliege (Melophagus ovinus) erzielen und metacyclische Trypanosomen im Darm dieser Insekten nachweisen. Enddarminhalt in NaCl-Lösung wurde Ratten unter die Haut gespritzt und erzeugte in einem Falle eine Infektion. Weitere Untersuchungen müssen die Frage klären, in welcher Höhe sich die Schaflausfliege infizieren läßt. In neuerer Untersuchung berichten sie über die Infektion von 8 Insekten von 42, die an infizierten Meerschweinchen gesogen hatten. Auf Meerschweinchen und Ratten ließen sich die Erkrankung erfolgreich mit dem eingespritzten Darminhalt übertragen.

In diesem Zusammenhang mag noch erwähnt werden, daß auch die Infektion von Triatomen glückt, die bisher nicht als Überträger bekannt geworden sind. So konnte Giardino Triatoma flavida, deren Eier er sich aus Cuba von W. H. Hoffmann schicken ließ, genau so gut infizieren, wie T. megista und Rhodnius prolixus. Er ist deshalb der Ansicht, daß die Chagaskrankheit in Kuba leicht durch diese Wanze verbreitet werden könnte. Dem ist aber gegenüber zu halten, daß diese Triatomen ihre Nahrung in Höhlen von Nagetieren suchen, auf Palmen leben und nur selten in der Nähe des Menschen festgestellt werden.

l) **Vererbung von Tryp. cruzi beim Insekt.** Die Frage, ob die Trypanosomen auch auf die Nachkommenschaft — ein Vorgang, den wir vom Rückfallfieber her kennen — der infizierten Wanzen vererbt werden kann, ist noch nicht eindeutig gelöst. Bisher liegen nur positive Versuche von M. Mayer vor. Ihm gelang es, durch Versuche mit Triat. megista eine Vererbung der Trypanosomen auf die Nachkommen der Wanze nachzuweisen. Etwa $^1/_2$ Dutzend erwachsener Triatomen saßen in je einem Glas. Die Eier isolierte Mayer vor dem Ausschlüpfen. Die ausgeschlüpften Larven wurden an gesunde Hunde und Ratten zum Saugen angesetzt. Mit Hunderten von Larven stellte er Versuche an. Unter zahlreichen negativen Versuchen erzielte Mayer in einem Versuch mit 60 bis 80 jungen Larven ein positives Ergebnis. Nachdem die Larven 6mal an den gesunden Tieren gesaugt hatten, wurde bei 58 noch lebenden Larven der Kot untersucht und bei 18 positiv gefunden; letztere blieben dauernd infiziert. Obgleich es aus technischen Gründen nicht möglich war, die Versuche stets getrennt mit den Eiern *eines* Weibchens zu machen, so ist Mayer doch der Ansicht, daß die infizierten Eier alle von dem gleichen Weibchen stammen. Er begründet dies aus der Zahl der Eier und der Zeit der Eiablage.

Dagegen hatten E. Chagas, Torres und Niño keinerlei Erfolge und lehnen daher die Möglichkeit einer Vererbung der Trypanosomeninfektion auf die Nachkommenschaft ab.

Zusammenfassend ergibt sich: Die Übertragungsversuche beim *Affen* zeigen, daß sowohl durch Infektion mit Meerschweinchenblut als auch mit den Faeces von infizierten Wanzen eine schwere Erkrankung bei Silenus ralius auftritt und die Tiere sehr bald sterben. — Bei den Infektionsversuchen, die Malamos mit natürlich infizierten Cynomolgusaffen aus Java machte, kam es in den meisten Fällen nur zu einer latenten Infektion. Die Tiere gingen nicht an der Trypanosomeninfektion, sondern an der Malaria zugrunde.

Die Überimpfungen der verschiedenen Forscher — REICHENOW, CLARK und DUNN, MAYER und ROCHA-LIMA — beim *Meerschweinchen* sind alle übereinstimmend verlaufen. Die Infektion bei diesen Tieren, ausgenommen die Übertragung durch infizierte javanische Cynomolgusaffen, ist leicht möglich. Die Tiere überstanden die Krankheit gut. REICHENOWs Versuche in Guatemala ergaben eine Inkubationszeit von 12—28 Tagen; eine Impfung desselben Stammes in Hamburg im Tropeninstitut zeigte eine verlängerte Inkubationszeit von 31 bis 39 Tagen, aber auch ein längeres Bestehen der Infektion. Auffallend ist, daß bei einigen Tieren positive und negative Blutbefunde abwechseln, besonders bei den länger bestehenden Infektionen. Die längere Inkubationszeit läßt auf eine verminderte Widerstandsfähigkeit des nach Hamburg gebrachten Guatemalastammes schließen. Der wechselnde Blutbefund zeigt, daß die Parasiten sich wahrscheinlich in den Organen ansiedeln (negatives Ergebnis), um nach einiger Zeit nach erfolgter Teilung wieder im Blut zu erscheinen.

Die *weiße Maus* ist nach den mannigfaltigsten Versuchen mit den verschiedenen Stämmen — brasilianischer, argentinischer, Guatemala-, Panamá- und javanischer Stamm — das ideale Versuchstier. Die Infektion gelang allen Forschern mit Leichtigkeit, sowohl subcutan als auch intraperitoneal. Durch Aufträufelung von Infektionsmaterial auf die unverletzte Mundschleimhaut kommt es nicht in allen Fällen zur Infektion, z. B. nicht bei den Trypanosomen der javanischen Cynomolgusaffen. — An sich ist eine Infektion durch die unverletzte Schleimhaut nicht leicht zu erzielen und die Trypanosomen dieser Affen sind sicher nicht virulent genug, da auch Übertragungsversuche mit Blut dieses Stammes durch Injektion bei Versuchstieren — Meerschweinchen und weiße Ratten — nicht immer gelangen.

Durch mehrere Passagen von Maus zu Maus kommt es zu einer Virulenzsteigerung. Der Prozentsatz der sterbenden Tiere wird mit verkürzter Inkubationszeit größer.

An *weißen Ratten* verläuft dagegen bei sämtlichen Versuchen die Infektion leichter, außerdem ist die Infektionsempfänglichkeit nicht sehr groß. Nach Angaben von REGENDANZ und REICHENOW findet eine Infektion überhaupt nur bei jüngeren Tieren statt — bis zur 7. Lebenswoche —, während CLARK und DUNN auch bei erwachsenen Tieren eine Infektion erzielten.

Es kommt bei gut gepflegten *Hunden* nur zu einer leichten Infektion, wie Versuche von REICHENOW, CLARK und DUNN zeigen. Selbst der sehr virulente brasilianische Stamm im Hamburger Tropeninstitut infiziert die Tiere nur schwach und sie sind kaum von gesunden Hunden zu unterscheiden. Nur bei ganz jungen Hunden gibt es eine schwere Infektion, da diese Tiere wohl noch nicht genügend widerstandsfähig sind. So gelang auch die Infektion der trächtigen Mütter und ihrer Jungen.

VILLELA und TORRES erbrachten mit ihren Versuchen des Trypanosomenstammes *vom natürlich infizierten Gürteltier* den Beweis eines *neurotropen Stammes*, der besonders virulent ist. Die Versuchstiere gehen an Lähmungserscheinungen und Encephalomyelitis zugrunde. Die Gehirnzellen erwiesen sich als trypanosomenbefallen.

Es lassen sich also — genau wie beim Menschen — auch im Tierversuch (Hund) neurotrope und nichtneurotrope Chagasstämme unterscheiden. Anscheinend beherbergt bisher nur das brasilianische Tatú derartige Stämme.

Gelegentlich begegnet man bei der weißen Maus in der Bauchhöhle Befunden, die an die Veränderungen erinnern, die man bei generalisierter Infektion von L. tropica bei diesen Tieren antrifft.

Auf *Kaltblüter* (Kröten, Reptilien) sind die Erreger offenbar nicht zu übertragen.

Mit Erfolg sind dagegen Infektionen bei *verwandten Wanzenarten* und näheren sonstigen Verwandten der Wanzen ausgeführt worden. Es ließen sich verseuchen: Cimex lectularius, boueti und rotundatus, ferner Ornithodorus moubata und venezuelensis, Rhipecephalus sanguineus und Melophagus ovinus. Auf O. talaje und dem Hundefloh ließ sich das Angehen einer Infektion nicht erzielen. Hinzugefügt sei, daß auch die Übertragung auf Triatomaarten gelingt, die bisher als natürliche Träger des Tryp. cruzi nicht bekannt sind, z. B. Triatoma flavida.

Die Frage der *Vererbung* der Trypanosomen auf die Nachkommenschaft der verseuchten Zecken ist *noch nicht endgültig geklärt.* Möglich ist dagegen, daß sich die jungen Wanzen an den infizierten Ausscheidungen der Muttertiere schon im Larvenstadium infizieren können.

Züchtung von Tryp. cruzi.

Tryp. cruzi läßt sich gut auf Nährböden züchten. Die Züchtung gelang Chagas schon 1909 auf dem von Novy und McNeal angegebenen N-N-Agar, indem er noch Kaninchenblut hinzusetzte. Der N-N-Agar besteht aus 1 Liter Fleischwasser von 125 g Rindfleisch, 20—25 g Agar, 20 g Pepton, 5 g Kochsalz und 10 ccm Normal-Sodalösung. Zu diesem Nährboden tat Chagas noch steriles defibriniertes Kaninchenblut hinzu. Er wird in noch flüssigem Zustand abgefüllt und die Reagensröhrchen schräg gelegt. Zum Anlegen der Kulturen wird steril entnommenes Blut in das Kondenswasser gebracht. Die beimpften Röhrchen werden bei Zimmertemperatur im Dunkeln bebrütet.

Nöller gab 1920 einen Nährboden an, auf dem sich die Kulturen länger virulent erhalten. Dieser Nährboden besteht aus alkalisch gemachter Pferdefleischbrühe mit 1% Agar und 1% Traubenzucker. Im flüssigen Zustand bei 50° wird die Substanz in Portionen von 15 ccm abgefüllt und mit gleichen Teilen defibrinierten Pferdeblutes gemischt. Dies Gemisch wird in hohen Petri-Schalen ausgegossen.

Galliard züchtete mit gutem Erfolge auf einem halbstarren Nährboden nach der Art von Wenyon 4 Trypanosomenstämme, die er 6 Monate am Leben halten konnte. Er verwendete folgende Mischung:

Wasser 1000,0, Gelatine 4, Glucose 2, NaCl 2, dazu das ganze Ochsenblut. Die Wärme überschritt 25° nicht. Je nach der Art des Nährbodens verhielten sich die Kolonien. In den halbstarren Medien gab es Crithidiasamen, sie bildeten sich nicht in Leishmania oder Leptomonadenformen um. Rosetten bildeten sich nur in flüssigen Nährböden. In frischen Kulturen gab es nur eine Trypanosomenform, in den älteren fand sich ausgesprochener Polymorphismus. Hypotonische Lösungen übten offenbar einen viel stärkeren Einfluß aus als die Temperatur. Die Entwicklung und ebenso das Auftreten von Entartungsformen gingen sehr rasch vor sich. Besonders zeigte sich das im Nährmedium von Ponselk.

Den NNN-Nährboden und den von GALLIARD suchte BONACCI zu verbessern. Er erzielte gute Ergebnisse besonders mit folgenden Nährbodenzusammensetzungen:

1. Zu 100 ccm einer bei 50° geschmolzenen 1% Gelatine mit 1,5 g Pepton kommen hinzu 1 ccm einer 50%igen Glucoselösung und 5 ccm Blut eines jungen Meerschweinchens. Verteilen, schräglegen bis zur Erstarrung.

2. Gelatine mit 2,5% Pepton und 0,7% NaCl, dazu 1 ccm einer 50% Glucoselösung, und 5 ccm Meerschweinchenblut. Weiter wie 1.

3. Wie 2, nur 3% Pepton.

Das Tryp. cruzi gedeiht sehr gut auf den Agarnährböden. *Aber sehr viel günstiger für das Wachstum der Trypanosomen ist der flüssige Menschenblutnährboden nach* REICHENOW.

Um ein üppigeres Wachstum zu erzielen, ist es nötig, dem Nährboden Traubenzucker zuzusetzen. Der Nährboden wird folgendermaßen hergestellt: Im Reagensröhrchen wird 1 ccm LOCKEsche Lösung, die 0,4% Traubenzucker enthält und einen Kochsalzgehalt von 0,6% hat, sterilisiert und dann 1 ccm Citratblut hinzugesetzt (Natriumcitrat : Blut = 1 : 1). Es ist besser, die Kulturböden vor der Benutzung 2—3 Tage im Eisschrank aufzubewahren. Die Kultur wird mit einem Tropfen trypanosomenhaltigen Blutes beimpft. (Das Blut wird unter Verwendung von Citratlösung entnommen.)

Die günstige p_H-Konzentration der Nährböden für Tryp. cruzi liegt nach TORRES zwischen 6,55—7,18. Die höchste Temperatur für die ersten Übertragungen ist 30°. Die Weiterverimpfungen können bei Zimmertemperatur fortgesetzt werden.

Auf dem von NÖLLER angegebenen Nährboden sind die Kolonien rund, grau und ziemlich erhaben.

In dem Nährboden von REICHENOW halten die Trypanosomen sich 2 bis 3 Monate. Außerdem hat dieser Nährboden den Vorzug, daß er viel einfacher herzustellen ist als der N-N-Agar. Wegen der großen Flüssigkeitsmenge liefert er auch ein viel reicheres Material an Kulturflüssigkeit.

LWOFF benutzte eine einfache peptonhaltige Flüssigkeit bei 18—22°, der ein paar Tropfen infiziertes Blut zugefügt wurden. Das Höchstwachstum war am 45. Tage erreicht, es fanden sich reichlich Leptomonaden. Die Überimpfung erfolgte alle 25 Tage.

In neuester Zeit haben sich KOFOID, WOOD und MCNEIL mit der *Züchtung von Tryp. cruzi im embryonalen Herzmuskel von Ratten und Mäusen* befaßt. Sie machten Gewebekulturen aus 14—16 Tage alten Embryonen, und brachten sie zunächst für 24 Stunden bei 37° in den Brutschrank. Danach wurde das Gewebe mit Kulturformen von Tryp. cruzi aus halbstarrem Nährboden beschickt. Der Stamm kam von einer Waldratte. Die Crithidiaformen aus der Kultur blieben während der 7 Tage des Versuches am Leben und teilten sich weiter. Zunächst trat eine Verminderung der Trypanosomen ein. Das war wahrscheinlich durch das Einwandern in die Gewebe bedingt. Nach 48 Stunden ließen sich freie Trypanosomen kaum noch nachweisen. Dagegen konnte man 24 Stunden alte Trypanosomen und viele Crithidiaformen sehr gut beobachten, wie sie am Muskelgewebe, Fibroblasten und Makrophagen hingen. Schwierigkeiten bei den Untersuchungen machte die milchige Färbung der Muskulatur, daher waren die

dort sich abspielenden Vorgänge nicht gut zu verfolgen. Dagegen ließen sich die Makrophagen, Fibroblasten und die extracellulären Parasiten leicht beobachten. Innerhalb von 24 Stunden enthielten die Makrophagen einen bis mehrere bewegliche Flagellaten. Am 3. Tage zeigten sich Kerntrümmer, die bewegliche Flagellaten enthielten. Dagegen fehlten die Flagellaten in den Fibroblasten. Die üblichen im Blut kreisenden Trypanosomen konnten erst am 5. Tage wieder festgestellt werden. Sie wurden zuerst ermittelt, als sie von den massenhaften Leishmaniaformen auftauchten. Sie waren im Durchschnitt kürzer als die schlanken Kultur- und Darmhinterendformen. Diese Parasiten lagen oft in losen Gruppen zusammen, und zwar in dem den Herzmuskel umgebenden Plasma, woher sie soeben gekommen waren.

In Schnitten von 24 Stunden altem Material konnten häufig Makrophagen mit einem oder zwei Parasiten aufgefunden werden. Entweder handelte es sich hierbei um Crithidia-, wahrscheinlich um Leishmaniaformen. Zwar betrachtet man diese Form nicht als infektiös, aber trotzdem können sie in die Makrophagen eindringen oder werden von ihnen aufgenommen. Vielleicht überleben sie sogar den Tod der Zelle. Möglicherweise entwickeln sie sich doch noch zu infektiösen Formen, entweder innerhalb oder außerhalb des Körpers.

Gruppenansammlungen typischer Leishmaniakörperchen konnten nicht vor dem 4. Tage nach der Überimpfung festgestellt werden. Einige dieser Anhäufungen bestanden in richtigen geißellosen Leishmaniaformen, bei den anderen handelte es sich um Crithidiaformen mit einer kurzen Geißel. Daneben kamen noch ein paar vereinzelte Parasitenhaufen mit sehr schlanken Trypanosomen vor, die einen runden oder eiförmigen Parabasalkern hatten.

Nach den Untersuchungen von Dias entwickeln sich metacyclische Trypanosomen in der Kultur nicht weiter, wohl, wie auch sonst bekannt, die sog. Blutformen aus den infizierten Säugetieren. Auch fragt es sich, ob alle Kulturformen für das Versuchstier infektiös sind (s. S. 371, Erreger).

Aus den Untersuchungen der Verfasser geht hervor, daß Tryp. cruzi in Kulturen von embryonalem Herzmuskel der Ratte und Maus denselben Entwicklungsgang durchmacht wie im lebenden Körper seines Wirtswirbeltieres.

In den Kulturen entwickeln sich vorzugsweise Leishmania- und Crithidiaformen, seltener metacyclische Trypanosomen (Nöller, Reichenow, Dias u. a.).

Zusammengefaßt ergibt sich die verhältnismäßig leichte Züchtbarkeit in Übereinstimmung mit der Auffassung von Hoare. *Die Zellkultur wird voraussichtlich berufen sein, den feineren Mechanismus des Eindringens der Trypanosomen in die Zelle und ihre dortige Umwandlung weiter zu klären. Nach den bisherigen Befunden hat es den Anschein, daß zunächst* ***alle*** *Trypanosomen ins Gewebe einwandern, dort einen Umwandlungsprozeß durchmachen und erst nach diesem Vorgang wieder im Blut erscheinen. Dabei kann es durchaus möglich sein, daß auch gelegentlich noch nicht fertige Erreger ins Blut kommen, besonders wenn der Organismus eine ausgeprägte Abwehr entfaltet, die den Eindringlingen eine völlige Umwandlung in den befallenen Geweben vorzeitig unterbindet. Damit dürfte auch die Frage nach den „Blutformen" und den „männlichen" und den „weiblichen" Zellen endgültig als erledigt zu betrachten sein* (s. Virulenz, S. 445). Ob alle Kulturformen infektiös sind, ist noch nicht klar.

Virulenz.

(S. auch Künstliche Infektion, S. 429.)

Der Verlauf der akuten Infektion ist infolge von Virulenzunterschieden der Trypanosomen in den verschiedenen Ländern etwas abweichend. In der Regel verläuft die Krankheit aber gutartig, REICHENOW berichtet von den in Guatemala beobachteten Fällen, daß sowohl die akute Erkrankung als auch die dort sehr selten vorkommende chronische Erkrankung einen sehr milden Verlauf hat. Sie geht kaum mit Krankheitserscheinungen einher. Nur solange sind geringe Temperaturerhöhungen vorhanden, wie die Parasiten im Blut nachweisbar sind. Rückfälle wurden kaum beobachtet. REICHENOW nimmt an, daß die Infektion allmählich von selber erlischt. Ebenfalls in Venezuela, Salvador und Peru erkranken die Menschen nur leicht. Dagegen findet man in manchen weiter südlich gelegenen Gegenden, besonders im Staate Minas Geraes (Brasilien), Krankheitsbilder von verschiedener Schwere, die teilweise sogar tödlich ausgehen. So wurden auch unter 19 Fällen in Panamá 4 Todesfälle beobachtet, die alle Kinder betrafen (DE COURSEY, JOHNSON und DE RIVAS).

E. CHAGAS machte Versuche im menschlichen Organismus bei unheilbaren Krebskranken, um die Virulenz von Tryp. cruzi zu erforschen. Die Trypanosomen, die zu dem Versuche benutzt wurden, stammten von einem chronischen Fall mit Herzerscheinungen. Der erste Kranke wurde mit dem Blut eines Meerschweinchens (1. Passage) infiziert. Trypanosomen zeigten sich am 37. Tag im Blut; bei einem Meerschweinchen, das mit demselben Blut infiziert wurde, traten die Parasiten schon am 8. Tage auf. Mit dem Blut des infizierten Menschen wurden ein weiterer Krebskranker und ein Kaninchen geimpft. Beim Meerschweinchen wurden am 10. Tag Trypanosomen im Blut nachgewiesen. Bei der Versuchsperson dagegen wurden während einer 4 Monate langen Beobachtungszeit überhaupt keine Parasiten gefunden; ebensowenig erkrankten mit dem Blute dieser Person geimpfte Meerschweinchen.

Er meint, daß durch die Passage beim Menschen eine Schwächung der Virulenz eintrat. Der erste Patient zeigte Trypanosomen im Blut und konnte Tiere verhältnismäßig leicht infizieren. Jedoch war das menschliche Blut nicht virulent genug, um einen anderen Menschen zu infizieren. Man kann danach wohl eine größere Resistenz des Menschen gegen die Infektion annehmen.

Zur Feststellung der Virulenz bei Tryp. cruzi machten REICHENOW, COLLIER, VILLELA u. a. zahlreiche Versuche. Sie impften Tiere teils mit dem brasilianischen Stamm, teils mit dem Stamm aus Guatemala. Die Infektion sowohl des brasilianischen als auch des Guatemalastammes verlief gleich milde bei Hunden und Meerschweinchen. Für weiße Ratten war der brasilianische Stamm bei jungen Tieren sehr virulent. Die Tiere starben bereits nach einigen Tagen und hatten zahlreiche Parasiten im Blut.

Bei den Meerschweinchen zeigten die beiden Trypanosomenstämme keine Unterschiede im Verlauf der Infektion, der als chronisch und ziemlich milde zu bezeichnen war. Die Parasiten sind nur spärlich im peripheren Blut vorhanden. Auch die Versuche der verschiedenen Autoren mit den beiden Stämmen bei der Passage von Meerschweinchen zu Meerschweinchen riefen keine Virulenzsteigerung hervor.

Nach Mayer und Rocha-Lima erwies sich bei Mäusen, daß teils eine akute, teils eine chronische Infektion eintreten kann. Nach zahlreichen Passagen sank die Inkubationszeit von 10—14 Tage durchweg auf 6 Tage herab. Desgleichen trat eine Virulenzsteigerung ein. Mayer beobachtete sogar noch eine stärkere Virulenz nach $1^1/_2$jähriger Passage. Während die Mäuse bei den ersten Passagen noch 30—120 Tage nach der Infektion lebten, starben die Tiere in der 27. Passage bereits nach 21—23 Tagen. Auch Niimi, der sich für seine Infektionsversuche einen Tryp. cruzi-Stamm aus Brasilien kommen ließ, berichtet, daß durch die Mäusepassagen die Inkubationszeit verkürzt wurde.

Reichenow impfte Mäuse mit einem Stamm von brasilianischen Tryp. cruzi. Mit dem Blut dieser Mäuse infizierte er Triat. infestans, und zum Vergleich machte er weitere Passagen von Maus zu Maus:

1. Nach einmonatiger Entwicklung der Parasiten in Triat. infestans: die infizierte Maus starb nach 21 Tagen, die beiden Passagemäuse nach 14 Tagen. Also wohl keine Virulenzsteigerung.

2. 3 Monate Entwicklung in Triat. infestans: 2 infizierte Mäuse starben nach 20 und 27 Tagen. Eine Maus in erster Passage starb nach 17 Tagen. 2 Mäuse in zweiter Passage starben nach 11 und 22 Tagen.

3. $6^1/_2$ Monate Entwicklung in Triat. infestans: 2 infizierte Mäuse starben nach 18 und 25 Tagen, eine Maus in erster Passage starb nach 16 Tagen.

Regendanz hat den Eindruck, daß die Infektion bei jungen Ratten der akuten Infektion beim Kinde entspricht. Denn je jünger die Ratten, um so empfänglicher sind sie. Das gleiche gilt für den Menschen. Nach 7—8 Wochen verschwinden die Trypanosomen aus dem peripherischen Blut der Ratte, und die Infektion erlischt. 25% der jungen Ratten erliegen der Erkrankung.

Erwachsene Ratten sind dagegen nach Dias und Regendanz für die Trypanosomen unempfänglich.

Bei alten Kulturen ist die Infektiosität gering, die Tiere erkranken nur flüchtig und leicht. Dias machte Versuche, bei denen er 2 Jahre in künstlichem Nährboden fortgezüchtete Stämme verwendete.

Nach den Untersuchungen von Galliard übt eine Entmilzung vor oder während der Infektion keinen erkennbaren Einfluß auf die Entwicklung der Virulenz der Erreger beim Versuchstier aus. Er arbeitete mit Ratten. Das gleiche geben Regendanz und Niimi für weiße Ratten an. Dagegen verlief die Erkrankung um so schwerer, je jünger die infizierten Tiere waren, ebenfalls konnte eine Verkürzung der Inkubationszeit festgestellt werden. Auch Wood, Nieschulz und Waero-Roentoe sagen, daß die Entmilzung bei der Ratte ohne Einfluß ist. Die beiden letzten Autoren heben hervor, daß man aber die Veränderlichkeit der einzelnen Trypanosomenstämme berücksichtigen müsse. — Eine Abkürzung der Inkubationszeit erzielte Wood durch Wechsel der Wirtstiere. Offenbar übt das einen verstärkten Vermehrungsreiz auf den Parasiten aus.

Ebensowenig beeinflussen Kastration oder Einpflanzung von Hoden erwachsener Ratten und Mäuse auf jüngere Tiere Stärke und Verlauf der Krankheit (Regendanz, Wood).

Es ist denkbar, daß man mittels der Verwendung lebenden Gewebes nach dem Vorgange von Kofoid, Wood und McNeil weitere Einblicke in das Verhalten der Virulenz der einzelnen Stämme wird gewinnen können. Wahr-

scheinlich werden sich gewisse Schlüsse ziehen lassen aus der Befallsstärke des embryonalen Herzgewebes, der Schnelligkeit des Eindringens der Trypanosomen in das Gewebe u. a. m.

Aus den bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen läßt sich zusammenfassend folgendes ableiten.

E. CHAGAS ist der Ansicht, daß die Virulenzunterschiede der verschiedenen bisher bekannten Stämme davon abhängen, ob die Trypanosomen einen regelmäßigen Wechsel zwischen Insekt und Wirbeltier durchmachen oder ob zwischen die Wirbeltierinfektionen mehrere Insektenpassagen eingeschaltet sind. Denkbar ist, daß bei einem längeren ausschließlichen Aufenthalt im Triatomendarm — Übertragung von Insekt zu Insekt — eine Virulenzabschwächung eintritt. Dagegen besitzen die Trypanosomen der Gürteltiere eine besonders hohe Virulenz und sind gelegentlich neurotrop. Das kommt seiner Auffassung nach dadurch zustande, daß zwischen dem Gürteltier und besonders T. geniculata, die in großen Mengen in den Höhlen dieser Wirbeltiere lebt, ein dauernder Parasitenaustausch stattfindet.

Es fehlen hier noch genauere Untersuchungen über das Verhalten der einzelnen Chagasstämme und es ist sehr wohl denkbar, daß auch die verschiedenen Wanzenarten selbst einen gewissen Einfluß auf die Entwicklung der Virulenz der Trypanosomen haben können.

Die bisherigen Beobachtungen — verhältnismäßig viel schwere Fälle in Brasilien bei hoher Infektion der Gürteltiere und die weniger schweren Erkrankungen in Argentinien bei geringerer Verseuchung der Gürteltiere — können in diesem Sinne sprechen, soweit man bisher hier überhaupt Vergleiche ziehen darf.

Über die Rolle von Hund und Katze sind wir noch zu wenig unterrichtet.

Aus Laboratoriumsversuchen (MAYER, ROCHA-LIMA), wo es gelang, in Ornithodorus moubata die Virulenz eines Stammes Mäusen gegenüber über Jahre hindurch gut zu erhalten, lassen sich ebenfalls noch keine bindenden Schlüsse ableiten.

Ebensowenig genügt hierzu der vereinzelte Versuch von E. CHAGAS, der von einem Krebskranken auf andere Krebskranke die Trypanosomen nicht übertragen konnte. Auch die Versuche REICHENOWS bedürfen der Ergänzung an einem größeren Material.

Bei manchen Stämmen scheint es gelegentlich bei der Mäusepassage zu einer (zeitweiligen) Virulenzsteigerung oder -abnahme (DIAS) zu kommen.

Das Reticuloendothel spielt anscheinend keine einschneidende Rolle bei der Abwehr der Infektion, da Entmilzungen bei Ratten ohne Wirkung auf den Ablauf der Infektion bleiben (DIAS).

Vielleicht wird die Virulenz auch durch die Art der Einführung der Erreger bedingt. So wissen wir, daß die natürliche Malaria wesentlich schwerer verläuft, als die „Impfmalaria", das gleiche gilt vom Rückfallfieber. Dementsprechend ist es auch denkbar, daß die Infektionen durch metacyclische Trypanosomen schwerer verlaufen als die durch „Blutformen", wobei es gleichgültig ist, ob diese Formen auf natürliche Weise (Entleerung von Kot oder Regurgitieren von noch infektionsfähigen „Blutformen") oder künstlich überimpft werden. Bei natürlicher Infektion hatte DIAS im allgemeinen einen schweren Verlauf der Erkrankung zu verzeichnen.

Ein *Einfluß des Klimas* wird vermutet (MÜHLENS), ist aber bisher noch nicht bewiesen.

Immunität.

Bei der chronischen Form der Erkrankung des Menschen waren keine Parasiten in der Blutbahn zu finden und das Vorkommen von Degenerationsformen im interstitiellen Gewebe konnte nicht nachgewiesen werden. Dagegen ergaben die Sektionsbefunde zahlreiche Anhäufungen von Parasiten. C. Chagas glaubt, daß trypanocide Antikörper das Eindringen der in den Cysten entstehenden Trypanosomen in die Blutbahn verhindern.

Mayer und Rocha-Lima stellten Versuche der Reinfektion bei anscheinend geheilten Meerschweinchen an, um das Auftreten einer aktiven Immunität zu prüfen. Sie fanden Meerschweinchen, wenn sie die Erstinfektion gut überstanden hatten, meistens noch nach Monaten gegen eine Zweitinfektion unempfindlich. Die von Mayer und Rocha-Llma geimpften Meerschweinchen zeigten alle reichlich Parasiten im Blut. Sobald der Blutbefund negativ war, wurde die erste Reinfektion vorgenommen und in Abständen von 3—4 Wochen wiederholt, und zwar mit dem Blut von Meerschweinchen oder Mäusen. In den meisten Fällen kam es zu keiner Infektion. Nur bei einem Meerschweinchen, das nach einer Inkubationszeit von 23 Tagen 25 Tage lang Parasiten im Blut aufwies und dann reinfiziert wurde, zeigte sich 9 Tage nach der fünften Reinfektion eine vorübergehende Infektion. Bei 2 weiteren Fällen kam es ebenfalls zu einem Rezidiv. Das eine Mal trat der Rückfall 2 Monate und das andere Mal erst 3 Monate nach der letzten Reinfektion auf. (Bei beiden Fällen etwa 5 Monate nach der Erstinfektion.) Man kann nicht sagen, ob die Infektion auf Grund der Nachimpfung eingetreten ist oder ob ein Spätrückfall vorliegt.

Bei einem Meerschweinchen zeigten sich zunächst Trypanosomen. Sie verschwanden am 44. Tage endgültig. Vier Reinfektionsversuche scheiterten. Es ließ sich eine einwandfreie phagocytäre Wirkung der Bauchhöhlenflüssigkeit auf die eingebrachten Trypanosomen erkennen. Das Tier war während der Infektion trächtig, die beiden Jungen zeigten genau dieselbe Empfindlichkeit wie andere junge Tiere (Blanchard). Histologische Untersuchungen fehlen leider, die näheren Aufschluß hätten geben können.

Bei den stärker empfänglichen Tieren, z. B. weißen Mäusen, die nicht einer akuten Infektion erlegen sind, ist die Immunität nur schwach ausgebildet. Denn es treten fast regelmäßig Rückfälle auf.

Weiter impften Mayer und Rocha-Lima einige Ratten und Meerschweinchen zweimal und ein Kaninchen fünfmal. Das Serum dieser infizierten Tiere wurde zu einer Zeit, als das Blut parasitenfrei war, entnommen und an Mäusen geprüft. Das so gewonnene Serum wurde in einer Dosis von 0,5—1,0 ccm 24 Stunden vor und gleichzeitig mit dem Infektionsmaterial (teils gemischt, teils getrennt) injiziert. Es ließ sich indessen keinerlei Schutzwirkung und auch keine deutliche Inkubationsverlängerung durch dieses Vorgehen nachweisen.

Wenn auch Chagas die Bildung von humeralen Antikörpern für sicher hält, ist nach den Versuchen von Mayer und Rocha-Lima das Serum genesener und mehrmals nachgeimpfter Tiere (Ratten und Meerschweinchen) zur Infektionsverhütung und Heilung nicht genügend wirksam.

Collier behandelte (1930) Tryp. cruzi-infizierte Mäuse mit hohen Dosen Trypaflavin. Dadurch wurde die Virulenz der Trypanosomen verringert. Mit dem Blut dieser Tiere impfte er wieder andere Mäuse. Es wurde 1 ccm einer

Aufschwemmung mit 1 Parasiten im Gesichtsfeld intraperitoneal injiziert. Nach weiteren 83, 123 und 134 Tagen wurden dann die überlebenden Tiere nochmals mit normalen Tryp. cruzi in gleicher Stärke infiziert und 2 Monate lang untersucht. Von den 8 infizierten Mäusen erwiesen sich 4 als völlig immun; von den anderen 4 Mäusen zeigten 2 an 1 Tage und 2 an 2 Tagen 1 bis 2 Parasiten im mikroskopischen Präparat. 3 Kontrollmäuse hatten eine dauernde Infektion. Um zu beweisen, ob es sich um eine echte Immunität handelte, übertrug COLLIER das Blut und die Organe immuner Tiere auf neue Tiere.

Die nachstehende Übersicht zeigt das Ergebnis der Verimpfung der Organe einer vor 124 Tagen mit dem Trypaflavinstamm infizierten Maus, die 45 Tage lang beobachtet wurde.

Es geht aus der Übersicht hervor, daß im Blut und aus den Organen einer vor 124 Tagen infizierten Maus Trypanosomen nachgewiesen werden können. *Es handelt sich also nicht um eine echte Immunität, sondern um eine labile Infektion mit einer Immunität gegen eine Superinfektion.* Denn die so immunisierten Tiere wiesen noch im Blut und in den Organen Parasiten auf.

Verimpfte Organe	Auf Tier Nr.	Positiv am
Blut	1	12. Tag
	2	11. „
Herz	3	13. „
	4	13. „
Lunge . . .	5	15. „
	6	15. „
Leber . . .	7	14. „
	8	13. „
Milz	9	15. „
	10	15. „
Nieren . . .	11	11. „
	12	15. „
Gehirn . . .	13	15. „
	14	43. „

NIIMI beobachtete bei jungen Mäusen, die mit einem Stamm aus Brasilien infiziert waren, eine Anämie. Er konnte feststellen, daß bei jungen Kaninchen, die mit einem bestimmten Futter ernährt wurden, die Zahl der roten Blutkörperchen und gleichsinnig auch die Hämoglobinmenge abnahmen. Nach 14 Tagen war die Zahl um 1 Million gefallen, nach der 7. Woche um 3 Millionen, und die Tiere starben. Die Reticulocyten nahmen zuerst zu, um dann ständig zu sinken. Das gleiche war bei den polychromen roten Blutkörperchen der Fall. HOWEL-JOLLYsche Körperchen waren nicht zahlreich. Thrombocyten fielen ebenfalls sehr stark. Die weißen Blutkörperchen zeigten dasselbe Verhalten wie die Reticulocyten. Die blutbildenden Organe wurden histologisch untersucht und zeigten die den Blutveränderungen entsprechenden Befunde. Um die Ursachen dieser Blutveränderungen zu ergründen, machte er folgende Versuche:

Er züchtete die Parasiten in einem 2%igen Bouillonagar und defibriniertem Pferdeblut und ließ die Parasiten 20 Tage bei 23—25° C wachsen. Die Kondensflüssigkeit wurde dann abgegossen, zentrifugiert und durch ein CHAMBERLAND-Filter L_5 filtriert, um aus der Flüssigkeit die Trypanosomen vollkommen zu entfernen. Durch tägliche Einspritzung von 2,0 ccm dieser Flüssigkeit ließ sich bei den Kaninchen eine Anämie hervorrufen. Bei Injektionen von Trypanosomen, die mit Kochsalzlösung ausgewaschen und durch 30 Minuten langes Erhitzen auf 56° C getötet wurden, kam es dagegen zu keiner Anämie.

Um sich zu vergewissern, ob die Kulturflüssigkeit der Trypanosomen antigene Eigenschaften besitzt, immunisierte er Kaninchen mit wiederholten Einspritzungen der trypanosomenfreien Kondensflüssigkeit und mit Trypanosomen. Er prüfte dann diese Tiere, indem er ihnen große Dosen von Kulturen einspritzte. Es zeigte sich, daß die mit der Kondensflüssigkeit vorbehandelten Tiere gegen

große Mengen infektiösen Materials geschützt waren, während die mit Trypanosomen infizierten Tiere eine Anämie bekamen.

Bei dem kalifornischen Stamm stellte Wood eine Teilimmunität fest, denn es gelang ihm bei 5 Versuchen nur einmal, eine Reinfektion zu erzielen.

Zusammenfassend ergibt sich:

Die von Chagas angenommenen trypanoziden Antikörper sind nicht vorhanden, wie die Versuche von Mayer und Rocha-Lima zeigen. Die Seren genesener und nachgeimpfter Tiere waren nicht imstande, das Angehen einer Neuinfektion zu verhüten.

Collier impfte Mäuse mit durch Trypaflavin abgeschwächten Trypanosomen und infizierte die von diesen Versuchen überlebenden Tiere nochmals mit normalen Tryp. cruzi. Seine Untersuchungen täuschten zunächst eine Immunität vor. Weitere Versuche zeigten indessen, daß es sich um eine Resistenz gegen eine Superinfektion handelte.

Aus den Versuchsanordnungen von Nimi geht hervor, daß die filtrierte Kondensflüssigkeit aus den Trypanosomenkulturen antigene Eigenschaften besitzt, während die Trypanosomen selbst offenbar keine Antigene bilden können.

Es entwickelt sich nur eine relative oder Teilimmunität, denn die Tiere (meist weiße Mäuse) erleiden Rückfälle und bleiben für Reinfektionen empfänglich. Das Serum dieser Tiere hat keine schützenden Eigenschaften, weder tötet es die Erreger, noch vermag es sie zu agglutinieren oder zum Zusammenkleben zu bringen (Dias). Gelegentlich findet sich auch eine natürliche Immunität.

Das Serum erwachsener Ratten schützt nicht vor Infektion.

Nach den bisherigen Erfahrungen erscheint es *nicht* gerechtfertigt, davon zu sprechen, daß sich die Parasiten ins Gewebe retten, um den humoralen Immunkörpern im Blut zu entgehen. Es hat vielmehr den Anschein, daß infolge des kurzen Blutaufenthaltes gar keine oder nur wenig Immunkörper gebildet werden. Dafür, daß die Antigenkörperbildung in vielen Fällen nicht sehr groß sein kann, sprechen auch die geweblichen Befunde, nach denen selbst die massenhafte Anhäufung von Parasiten z. B. in der quergestreiften Muskulatur keine entzündliche Gewebsreaktion hervorruft.

Ebensowenig ist die Rolle des reticuloendothelialen Systems bei der Ausbildung der Immunität geklärt. Es hat den Anschein, als ob es keine unmittelbare Wirkung auf die Parasiten ausübt. Jedenfalls kommt Phagocytose nicht in Frage. Vielleicht besteht eine mittelbare Beeinflussung der Parasiten durch etwa gebildete Antikörper. Dias führte zahlreiche Blockadeversuche mit Torotrast, Collargol, Tusche aus, ohne zu endgültigen Ergebnissen kommen zu können. Teils war ein gewisser veränderter, leicht beschleunigter Ablauf zu erkennen, teils verlief die Infektion genau wie bei den unblockierten Tieren. Im ganzen genommen bewirkt die Blockade wenig Änderungen, es zeigt sich also derselbe Vorgang wie bei der Entmilzung (s. S. 446).

Eigenartigerweise sind anscheinend bisher weder beim Menschen noch im Tierexperiment Versuche unternommen worden, die Infektion durch unspezifische Behandlung zu beeinflussen und damit gleichzeitig die Immunitätsvorgänge zu steigern. Es erscheint indessen der Mühe wert, zunächst am Tier nachzuprüfen, ob sich mit der von W. Weichardt auf eine sichere wissenschaftliche Grundlage gestellten Reizbehandlung durch Eiweißstoffe, kolloidale

Metalle od. dgl. ein verstärktes Auftreten von spezifischen Antikörpern nachweisen läßt. Vielleicht ist dann auch einer einsetzenden „spezifischen" Behandlung mit Bayer 205 oder anderen Mitteln, wie z. B. Atebrin, ein besserer Erfolg als bisher beschieden.

In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß das normale menschliche Serum, das tierpathogene Trypanosomen zerstört, keinen derartigen Einfluß auf menschenpathogene Trypanosomen auszuüben vermag, mit Ausnahme von Tryp. rhodesiense, das nach einigen Mäusepassagen serumempfindlich wird. Wahrscheinlich entstehen diese trypanoziden Stoffe in der Leber. Bemerkenswert ist, daß das Serum Trypanosomenkranker seine trypanosomenzerstörenden Eigenschaften behält wie das Serum Gesunder. Versuche weisen darauf hin, daß eine sehr große Ähnlichkeit zwischen bactericiden und trypanoziden Eigenschaften des Serums besteht. Alle diese Fragen und die bisherigen Ergebnisse der Forschung über die trypanoziden Eigenschaften des menschlichen Serums hat kürzlich CULBERTSON in einer ganz ausgezeichneten Arbeit kritisch zusammengefaßt und beleuchtet.

Trypanosomeninfektion und Geschwulstwachstum.

Über dieses Thema liegt nur eine Veröffentlichung von ROSKIN und EXEMPLIARSKAJA vor. Sie infizierten Mäuse mit *Tryp. cruzi* und Krebs und beobachteten hierbei eine gegenseitige Unterdrückung der Infektion. So kam es nur bei 15 von 45 trypanosomeninfizierten Tieren, die zu derselben Zeit mit Krebs gespritzt wurden, zum Angehen einer kleinen Geschwulst. Mäuse, die mit Trypanosomen und Krebs infiziert waren, lebten länger als die Tiere, die nur mit einer der beiden Erkrankungen verseucht worden waren. Es ergab sich, daß bei doppelter Belastung die Trypanosomeninfektion weiter zunimmt, und die Maus ihr schließlich erliegt. Die Geschwulst wuchert zwar zuerst auch, verkümmert aber später und verschwindet schließlich ganz. Nur die gleichzeitige Impfung mit Trypanosomen und Krebs gibt genügend klare Bilder. Spritzt man vorher Trypanosomen, so gehen die Mäuse zu rasch an der Infektion ein. Vorherige Krebserzeugung liefert ebenfalls keine eindeutigen Bilder.

Histologisch „taut" der Krebs auf; die Krebszellen zerschmelzen. Vorzugsweise sind die Trypanosomen in den Lichtungen der Geschwulstblutgefäße in Leishmaniaformen angehäuft. Auch in den Krebszellen sitzen Leishmanien und erzeugen Entartungsformen der Krebszelle. Es spielt sich ein Kampf ab zwischen den Trypanosomen und der Krebszelle. Das Ergebnis ist eine gegenseitige Hemmung der Lebenstätigkeit dieser beiden Elemente und damit eine Verlangsamung der Infektion und des Geschwulstwachstums.

Die Produkte der Trypanosomen wirken negativ auf die Tumorzelle, ebenso finden sich Degenerationsformen von Tryp. cruzi in der Krebszelle. Verfasser ziehen zur Erklärung dieser Vorgänge die Atrepsintheorie von EHRLICH heran, d. h. daß Toxine, Stoffwechselstörungen (Ernährungsmangel) insbesondere des Kohlehydratstoffwechsels (REGENDANZ, SCHERN), unspezifische Immunität und aktiver Angriff der Parasiten auf die Geschwulst eine Rolle spielen.

Bei den gleichen Versuchen mit *Sp. recurrentis* und *Tryp. equiperdum* fanden sich deutliche Unterschiede gegenüber T. cruzi. Es ließ sich bei diesen Versuchen außer einer gewissen Hemmung des Geschwulstwachstums kein weiterer Einfluß auf den Ablauf der beiden Erkrankungen nachweisen.

Literatur [1].

Acuña, M. y A. Puglisi: Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas. Caso de forma aguda. Arch. argent. Pediatr. **4**, 646 (1933).

Africa, M. C.: Three Cases of Poisonous Insect Bite involving Triat. rubrofasciata. Philippine J. Sci. **53**, 169 (1934).

Arantes, J. B.: Do comportamento do Tryp. cruzi no Silenus rhesus. Mem. Inst. Butantan (port.) **6**, 233 (1931).

Azevedo, A. Penna de: Histologia patologica da glandula thyreoide na forma aguda da molestia de Chagas. Mem. Inst. Cruz (port.) **27**, 93 (1933).

— Histologia pathologica da glandula thyreoide na fórme chronica da doença de Chagas (Trypanosomose americana). Folha med. **17**, 333 (1936).

Basso, G. y R. Basso: Otros casòs agudos de enfermedad de Chagas comprobados en la provincia de Mendoza. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 259.

— — Estudio de enfermos del Asilo de Mendigos de Mendoza con reacción de Machado positiva. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 454.

Bircher, E.: Die geographische Verbreitung des endemischen Kropfes. Internat. Kropfkonferenz Bern, 1927.

Blacklock, B.: On the multiplication and infectivity of Tryp. cruzi in Cimex lectularius. Brit. med. J. **1**, 912 (1914).

Blanchard, M.: Marche de l'infection à Schizotrypanum cruzi chez le cobaye et la souris. Bull. Soc. Path. exot. Paris **5**, 598 (1912).

Bonacci, H.: Nouveau milieu de culture pour le Tryp. cruzi. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1234 (1931).

— Nuevo medio de cultivo para el Tryp. cruzi Chagas 1909. Rev. Inst. bacter. Buenos Aires **6**, 242 (1934).

Bonne, C.: Over de Crithidien van Triatoma rubrofasciata de Geer. Eerste mededeeling. Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië **75**, 1490 (1935).

Brumpt, E.: Schizotrypanum cruzi à différentes phases de son cycle évolutif. Bull. Soc. Path. exot. Paris **5**, 261 (1912).

— Le Tryp. cruzi évolue chez Conorrhinus megistus, Cimex lectularius, Cimex Boueti et Ornithodorus moubata. Cycle évolutif de ce parasite. Bull. Soc. Path. exot. Paris **5**, 360 (1912).

— Pénétration du Schizotrypanum Cruzi à travers la muqueuse oculaire saine. Bull. Soc. Path. exot. Paris **5**, 723 (1912).

— Immunité partielle dans les infections à Tryp. cruzi. Transmission de ce trypanosome par Cimex rotundatus. Rôle régulateur des hôtes intermédiaires. Bull. Soc. Path. exot. Paris **6**, 172 (1913).

— Importance du canibalisme et de la coprophagie chez les réduvidés hématophages (Rhodnius, Triatoma) pour la conservation des trypanosomes pathogènes en dehors de l'hôte vertébré. Bull. Soc. Path. exot. Paris **7**, 702 (1914).

— Le Xenodiagnostic. Application au diagnostic de quelques infections parasitaires et en particulier à la Trypanosomiase de Chagas. Bull. Soc. Path. exot. Paris **7**, 706 (1914).

— Maladie de C. Chagas, au Brésil, mode de transmission, origine, condition, que déterminent sa répartition actuelle. Bull. Acad. Med. Paris, III. s. **81**, 25 (1919).

— Eclectisme alimentaire des réduvidés vecteurs du Tryp. cruzi. Presse méd. **35**, 1161 (1927).

— et Piraja du Silva: Existence du Schizotrypanum cruzi Chagas 1909 à Bahia (Matta de São João). Bull. Soc. Path. exot. Paris **5**, 22 (1912).

Bruni: Observations et recherches sur Trypanosoma lewisi et Schizotrypanum cruzi. Bull. Soc. Path. exot. Paris **19**, 791 (1926).

Buxton, P. A.: The Relation of Adult Rhodnius prolixus (Reduviidae, Rynchota) to Atmospheric Humidity. Parasitology **24**, 429 (1932).

Cáceres, R. y A. Izaguirre: Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas. III. Primer Caso de forma aguda de enfermedad de Chagas, determinado en la provincia de Entre Rios y Litoral argentino. Univ. Buenos Aires. Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1935**, No 25, 18.

[1] Arbeiten, die viel Literatur enthalten, sind mit dem Zusatz „Literatur" gekennzeichnet.

Campos, E. de Souza: Sur la paraplégie des animaux infectés expérimentalement avec les Tryp. cruzi. C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 984 (1925).
— Sur la paralysie des animaux (chien, souris) infectés, expérimentalement avec des cultures de Tryp. cruzi. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 40 (1925).
— Paralysia experimental determinada pelo Tryp. cruzi de origem humana. Bol. Biol. São Paulo **1927**, 153.
— Estudo sobre uma raça neurotropica de Tryp. cruzi. An. Fac. Med. São Paulo **2**, 197 (1927).
— Intra-uterine transmission of Tryp. cruzi in experimental infection in dog. An. Fac. Med. São Paulo **3**, 35 (1928).
— Trypanosomiase americana congenita experimental. Bol. Biol. São Paulo **1929**, 28.
— Alterações pathologicas do tecido adiposo na molestia de Chagas congenita experimental. Bol. Biol. São Paulo **1929**, 75.
— Trypanosomiase americana experimental Bol. Soc. Med. e Cir. São Paulo **13**, 290 (1929).
— Une contribution de plus à l'étude de la transmission intra-utérine expérimentale du Tryp. cruzi. Bol. Soc. Med. e Cir. São Paulo **14**, 235 (1930).
— Reticulo-endothelial system in experimental american Trypanosomiasis. Rev. Biol. e Hyg. **5**, 48 (1934).
— e P. de Toledo Artigas: Alterações do pulmão na trypanosomiase americana experimental e contribuição para e estudo da natureza das cellulas phagozytarias do pulmão. An. Fac. Med. São Paulo **7**, 95 (1932).
Canal Feijoo, E. J.: Nuevos casos agudos de enfermedad de Chagas en Santiago del Estero, y ensayos terapéutico — clinicos y experimentales. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 235.
Chagas, C.: Neue Trypanosomen: Tryp. minansense n. sp., Tryp. cruzi n. sp. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **12**, 120 (1909).
— Sobre a etiologia de bocio endemico no Estado de Minas Geraes. Brazil med. **24**, 163 (1910).
— Über eine neue Trypanosomiasis des Menschen. — Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **13**, 351 (1911).
— Nova entidade morbida do homen. Resumo geral de estudos etiologicos e clinicos. Mem. Inst. Cruz (port.) **3**, 219 (1911).
— Le cycle de Schizotryp. cruzi chez l'homme et les animaux laborataires. Bull. Soc. Path. exot. Paris **4**, 467 (1911).
— Sobre un trypanosoma do Tatú. Possibilidade de ser o Tatú um depositario do Trypanosoma no mundo exterior. Brazil med. **26**, No 30 (1912).
— Les formes nerveuses d'une nouvelle Trypanosomiase (Tryp. cruzi) inoculé par Triat. megista. Nouv. iconogr. Salpêtrière **26**, 1 (1913).
— Trypanosomiase americana. Forma aguda da doença. Mem. Inst. Cruz (port.) **8**, 37 (1916).
— Forma cardiaca da trypanosomiase americana. Mem. Inst. Cruz (port.) **14**, 5 (1922).
— Infection naturelle des Singes du Para par Tryp. cruzi. C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 873 (1924).
— Quelques aspects de la trypanosomiase américaine. Rev. d'Hyg. **48**, 694 (1926).
— Quelques aspects évolutifs du Tryp. cruzi dans l'insect transmetteur. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 829 (1927).
— A forma cardiaca da trypanosomiase americana. Arch. brasil. Med. **18**, 46 (1928).
Chagas, E.: Sobre algumas perturbações curiosas do rythmo do coração na Trypanomiase americana. Folha med. **9**, 149 187, 201 (1928).
— Sur les altérations du coeur dans la trypanosomiase américaine. Arch. Mal. Coeur **21**, 641 (1928).
— Estudo electro-cardiographico na forma cardiaca da trypanosomiase americana. Folha med. **11**, 97, 113 (1930).
— Forma cardiaca da Trypanosomiase americana. Mem. Inst. Cruz (port.) **24**, 89 (1930).
— Novos estudos sobre a forma cardiaca da trypanosomiase americana. Mem. Inst. Cruz (port.) **26**, 329 (1932).
— Infection expérimentale de l'homme par le Tryp. cruzi. C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 1339 (1934).
— Atténuation de la virulence du Tryp. cruzi par son passage dans l'organisme humain. C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 1153 (1934).

Chagas, E.: L'infection expérimentale chez l'homme par le Schizotryp. cruzi. C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 390 (1934); **118**, 290 (1935).
— Infection expérimentale par le Schizotryp. cruzi chez l'homme. C. r. Soc. Biol. **118**, Paris 718 (1935).
— Summula dos conhecimentos actuaes sobre a Trypanosomiase americana. Mem. Inst. Cruz (port.) **30**, 987 (1935). *Literatur.*
— Infection expérimentale de l'homme par le Schizotrypanum cruzi. C. r. Soc. Biol. Paris **121**, 769 (1936).
— Revisão dos processos pathogenicos da trypanosomiase americana. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 1.
— Infecção experimental do homen pelo Schizotrypanum cruzi. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 136.
— E. Villela u. H. da Rocha-Lima: Amerikanische Trypanosomenkrankheit. Chagaskrankheit. Menses Handbuch der Tropenkrankheiten, Bd. 5. 1929. *Literatur.*
Chatton, E. et Courrier: Sur un trypanosome de la Chauve-Souris Vesperugo pipistrellus à formes crithidiennes intratissulaires et cystigènes. Hypothèse relative à l'étiologie du goitre endémique. C. r. Acad. Sci. Paris **172**, 1254 (1921).
Clark, H. C. and L. H. Dunn: Experimental Studies on Chagas' Disease in Panama. Amer. J. trop. Med. **12**, 49 (1932).
Collier, W. A.: Über Immunität bei der Chagaskrankheit der weißen Mäuse. Z. Hyg. **112**, 88 (1931).
Coursey, E. De: The first fatal case of Chagas' Disease observed on Itshmus of Panama. Amer. J. trop. Med. **15**, 33 (1935).
Couto, jr.: Lesões do sistema especifico do miocardio emum caso de tripanosomiase americana. Hosp. (Rio de Janeiro) **2**, No 11, 1223—1227 (1936, Nov.).
Crowell, B. C.: The acute form of American Trypanosomiasis. Notes on its Pathology with Autopsy and Report and Observation on Trypanosomiasis cruzi in Animals. Amer. J. trop. Med. **3**, 425 (1923).
Cuenca, H.: La forma cardiaca de la enfermedad de Chagas con presentación de nuestro primer caso. Gaz. med. Caracas **42**, 361 (1935).
Culbertson: Trypanocidal Action of Normal Human Serum. Arch. of Path. **20**, 767 (1935).
Delanöe, M. et P.: A propos du Schizotrypanum cruzi. Bull. Soc. Path. exot. Paris **5**, 549 (1912).
Deusdedit, A.: Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas en São Paulo, Gazz. clin **32**, 223 (1934).
Dias, E.: Molestia de Carlos Chagas. Estudos hematologicos. Mem. Inst. Cruz (port.) **4**, 34 (1912).
— Da presenca de formas de evolução do Tryp. cruzi Chagas, nos tubos de Malpighi do barbeiro. Mem. Inst. Cruz (port.) **24**, 183 (1930).
— Le Tryp. cruzi pendant les premières phases de l'infection expérimentale. C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 203 (1932).
— Le Tryp. cruzi et ses rapports avec le système réticulo-endothélial. C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 206 (1932).
— O Tryp. cruzi pode evoluir na cavidade geral do Triatoma megista. Mem. Inst. Cruz (port.) **26**, 77 (1932).
— Sur les déjections du Triat. megista. Aspects du Tryp. cruzi que l'on y rencontre. C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 486 (1932).
— Transmission du Tryp. cruzi de Triat. megista à l'hôte vertébré. C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 490 (1932).
— Immunité naturelle des animaux à sang froid vis à vis de l'infection par le Tryp. cruzi. C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1474 (1933).
— Sobre um Schizotrypanum de um morcego do Brasil. Mem. Inst. Cruz (port.) **27**, 139 (1933).
— Estudos sobre o Schizotryp. cruzi. Mem. Inst. Cruz **28**, 1 (1934). *Literatur.*
— Persistance de l'infection par le Schizotryp. cruzi chez l'homme. C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 506 (1934).
— Trypanosoma cruzi or Schizitypanum cruzi? Mem. Inst. Cruz (port.) **29**, 203 (1934).

Dias, E.: Le Xénodiagnostic appliqué à la trypanosomiase américaine. C. r. Soc. Biol. **118**, Paris 287 (1935).
— Revisão geral dos hemoflagellados de Chirópteros. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 10. *Literatur.*
— Xenodiagnostico e algumas verificaçoes epidemiologicas na molistida de Chagas. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 89. *Literatur.*
— E. O.: „Signal de Romaña" e os novos progressos no estudo da doenca de Chagas. Folha med. **17**, 345 (1936).
Dieterle u. Eugster: Über den Verlauf der Kropfendemie. Arch. f. Hyg. **111**, H. 3 (1933).
Dios, R. L., E. T. Werngren et P. Perez: Sensibilité du crapaud à l'infection expérimental par Tryp. cruzi. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 1100 (1929).
Doflein-Reichenow: Lehrbuch der Protozoenkunde, 5. Aufl. 1929.
Dunn, H. L.: Natural infection of Tryp. cruzi Chagas found in Rhodnius pallescens Barber in Panama. Amer. J. trop. Med. **13**, 471 (1933).
— Attemps to transmit Tryp. cruzi Chagas with ticks of genus Ornithodorus. Amer. J. trop. Med. **14**, 283 (1934).
— Reduvid bug, Eratyrus cuspidatus Stål., naturally infected with Tryp. cruzi Chagas found in Panama. Amer. J. trop. Med. **14**, 291 (1934).
Dürck, H.: Über die mit herdförmigen Gliaproduktionen einhergehenden Erkrankungen des Zentralnervensystems. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **29**, Beih. 43 (1925). Festschrift zum 25. Gründungstage des Tropeninstitutes Hamburg.
Eugster, J.: Zur Erblichkeitsfrage der endemischen Struma. Arch. Klaus-Stiftg **9**, 275 (1934); **10**, 101 (1935).
Escomel, E.: La Trypanosomiase humaine existe dans les forêts orientales du Péru. Bull. Soc. Path. exot. Paris **12**, 723 (1919).
Etchepare, J.: Sobre fiebre recurrente y bocio. Boll. Consejo Nac. Hig. **17**, No 203, 734 (1923).
Favia, G. de et O. Cruz, jr.: Sur l'existance d'un stade évolutif intracellulaire du Tryp. cruzi du Triatoma megista. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 886 (1928).
Fitte, O. A.: Primer caso de trypanosomiasis humana en la provincia de La Rioja. Prensa méd. argent. **22**, 432 (1935).
Galliard, H.: Remarques sur la culture de Tryp. cruzi Chagas. Ann. de Parasitol. **7**, 367 (1929).
— Envahissement précoce et intense de la cavité abdominale chez la souris au cours des infections à Tryp. cruzi. Ann. de Parasitol. **7**, 377 (1929).
— Localisation péritonéale exclusive au cours de certaines infections à Tryp. cruzi chez la souris. Ann. de Parasitol. **8**, 140 (1930).
— Infection à Tryp. cruzi chez les animaux splénectomisés. Bull. Soc. Path. exot. Paris **23**, 188 (1930).
— Recherches sur les reduvidés hématophages Rhodnius et Triatoma. Ann. de Parasitol. **13**, 289, 401, 497 (1935); **14**, 1, 97, 193 (1936).
Gaminara, A.: Estudio experimental sobre Schizotryp. cruzi y enfermedad de Chagas en el Uruguay. An. Fac. Med. Montevideo **8**, 311 (1923).
— Notas sobre triatomas uruguayos. Sociedad argentina de patologia regional del Norte 3. reunion. Bol. Inst. Clin. quir. Univ. Buenos Aires **1927**, No 21—25, 636.
Geoghegan, A.: Deux nouveaux cas de trypanosomiase américaine humaine dans la Province de Catamarca. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1417 (1928).
— A propos d'un nouveau cas de trypanosomiase américaine humaine dans la ville de Catamarca (Argentina). C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 137 (1929).
— Dos nuevos casos de trypanosomosis humana americana en la Prov. Catamarca. Fol. Biol. Buenos Aires **1933**, 147.
Giordano, M.: Sulla possibilita di infettare il Triatoma flavida con il Tryp. cruzi. Arch. ital. Sci. med. colon. **11**, 193 (1930).
Guerreiro, C. e A. Machado: Da reacção de Bordet e Gengou na molestia de Carlos Chagas como elemento diagnostico. Brazil med. **27**, 225 (1913).
Hartmann, M.: Notiz über eine weitere Schizogonie bei Schizotryp. cruzi. Arch. Protistenkde **20**, 361 (1910).
— Über die Schizogonie von Schizotryp. cruzi. Arch. Protistenkde **38**, 113 (1917).

Hase, A.: Beobachtungen an venezolanischen Triatoma-Arten, sowie zur allgemeinen Kenntnis der Familie der Triatomidae. Z. Parasitenkde **4**, 585 (1932). *Literatur.*

Hoare, C. A.: The transmission of Chagas' Disease. A critical review. Trop. Dis. Bull. **31**, 757 (1934). *Literatur.*

— Morphological and Taxonomic Studies on Mammalian Trypanosomes. Parasitology **28**, 98 (1936).

Hoffmann, C. C.: Kurze Beschreibung eines vermutlichen Überträgers der menschlichen Trypanosomiasis im Staate Vera Cruz. Rev. mex. de Biol. **8**, 12 (1928).

— W. H.: Zur Vererbung von Krankheitserregern in den übertragenden Insekten nach den Beobachtungen an Rhodnius prolixus. Münch. med. Wschr. **1922 II**, 1623.

Iturbe, J.: Die Brutpflege bei den Wanzen. Arb. angew. Entomol. **3**, Nr 4, 286 (1936).

— La provision que possen los hemipteros para su cria. Rev. Parasitol., Habana **2**, No 4, 577 (1936).

— J. and E. Gonzalez: A new Trypanosoma of the Vampirops lineatus Laboratory of Dr. J. Iturbe, Caracas, 1916.

Johnson, C. M. and C. T. De Rivas: Six new cases of Chagas' Disease in Panama with review of previous cases. Amer. J. trop. Med. **16**, 47 (1936).

— — La enfermedad de Chagas en Panamá. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 245.

Kelser, R. A.: A Complement-Fixation Test for Chagas' Disease employing an Artificial Culture Antigen. Amer. J. trop. Med. **16**, 405 (1936).

Kofoid, Ch. A.: American Trypanosomiasis. The Northward Extensions of Brazilian Trypanosomiasis, or Chagas' Disease, among Mammals in California. Fifth Pacific Sciene Congress, p. 3075—3078.

— and F. Donat: Experimental infection with Tryp. cruzi from intestin of cone-nose bug, Triat. protracta. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 489 (1933).

— — Southamerican trypanosomiasis of human type-occurence in mammals in United States. Possibility of transmission by the kissing-bug or cone-nose bug, Triatoma protracta. California Med. **38**, 245 (1933).

— and B. G. Whitaker: Natural Infection of American Human Trypanosomiasis in Two Species of Cone-Nose Bugs, Triatoma protracta Uhler and Triatoma uhleri Neiva, in the Western United States. J. of Parasitol. **22**, 259 (1936).

— F. D. Wood and E. McNeil: The cycle of Tryp. cruzi in tissue culture of embryonic heart-muscle. Univ. California publ. Zool. **41**, 23 (1935).

Kraus, R.: Die Chagaskrankheit, Kropf und Kretinismus in Südamerika. Wien. klin. Wschr. **39**, 378 (1926).

— u. Fr. Rosenbusch: Kropf, Kretinismus und die Krankheit von Chagas. Wien. klin. Wschr. **1917 II**, 1104.

— — u. Maggio: Kropf, Kretinismus und die Krankheit von Chagas. Wien. klin. Wschr. **1915 I**, 942.

Lacorte, A.: A reacção do desvio complemento na molestia de Chagas. Mem. Inst. Cruz (port.) **20**, 197 (1927).

Lafont, A.: Trypanosomide d'un réduvide (Conorrhinus rubrofasciatus) inoculable au rat et à la souris. Ann. Inst. Pasteur **26**, 893 (1912).

Lessa, G.: Epidemiologie da molestia de Chagas. Folha med. **4**, 129 (1923).

Lwoff, M.: Milieu d'isolement et d'entretien pour Schizotryp. cruzi Chagas. Bull. Soc. Pathol. exot. Paris **22**, 909 (1929).

Maggio, C. y Fr. Rosenbusch: Estudio de los Trypanosomas de las Vinchucas de la República Argentina. An. Dep. Nac. Hig. **21**, 220 (1914).

— — Studien über die Chagaskrankheit in Argentinien und die Trypanosomen der „Vinchucas" (Wanzen) (Triatoma infestans). Zbl. Bakter. Orig. **77**, 40 (1916).

Malamos, B.: Über das Vorkommen von Schizotryp. cruzi bei Affen in Niederländisch-Indien. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **39**, 156 (1935).

Manteufel u. Taute: In Kolle-Kraus-Uhlenhuth, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 7, S. 1267. 1930. *Literatur.*

Massa Sassi, M.: El Tryp. cruzi en los alrededores de Melipilla. Rev. Inst. bacter. Chile **2**, 587 (1931).

MAYER, M.: Über den Dauerparasitismus von Schizotryp. cruzi bei Ornithodorus moubata. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **22**, 158 (1918).
— Über die Vererbung von Schizotryp. cruzi im Zwischenwirt. Münch. med. Wschr. **1922II**, 1444.
— E. LAAS u. SONNENSCHEIN: Über generalisierte Infektionen mit Leishmania tropica (Orientbeule) bei weißen Mäusen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **38**, 16 (1934).
— u. H. ROCHA-LIMA: Zur Entwicklung von Schizotryp. cruzi in Säugetieren. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **16**, Beih. 4, 90 (1912).
— — Zum Verhalten von Schizotryp. cruzi in Warmblütern und Arthropoden. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **18**, Beih. 5, 257 (1914).
MAZZA, S.: Acerca de la infección espontánea de la mulita en el norte por el Tryp. cruzi. Prense méd. argent. **16**, 1171 (1930).
— Acerca de la infección espontanea de la mulita por el Tryp. cruzi en el Norte Argentino. Comprobación en el miocardio y pulmón de los gigantocitos quisticos de Magarinos Torres. Prensa méd. argent. **17**, 49 (1930).
— Tatou porteur de germes de Tryp. cruzi. Bull. Soc. Path. exot. Paris **24**, 627 (1931).
— Triatoma geniculata agent de transport de Tryp. cruzi. Bull. Soc. Path. exot. Paris **25**, 145 (1932).
— Epitheloid granulomas in liver of dog inoculated with Schizotryp. cruzi. Actas y trab. quinto. Congr. nac. Med. **3**, 643 (1934).
— Casos agudos benignos de enfermedad de CHAGAS comprobados en la provincia Jujuy. Rev. med.-cir. Brasil **42**, 308 (1934).
— Los „gigantocitos quisticos" en los animales experimentalemente infectados con Tryp. cruzi. Arch. ital. Sci. med. colon. **15**, 403 (1934).
— Casos agudos benignos de enfermedad de CHAGAS comprobados en la provincia Jujuy. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Path. Reg. Argent. Jujuy **1934**, No 17, 3.
— Hallazgo del gato como portador natural del Schizotryp. cruzi en la provincia Jujuy. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Path. Reg. Argent. Jujuy **1934**, No 17, 12.
— Comprobación de otra forma aguda de la enfermedad de CHAGAS en la provincia Jujuy. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Path. Reg. Argent. Jujuy **1934**, No 17, 17.
— Difusión de la infección natural por Schizotryp. cruzi en perros de la provincia Jujuy. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Path. Reg. Argent. Jujuy. **1934**, No 17, 23.
— Casos cronicos de enfermedad de CHAGAS determinados en Jujuy. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1934**, No 18, 1.
— Investigaciones sobre la enfermedad de CHAGAS. I. Hallazgo de tripanosomas en murcilagos del Chaco y Ledesma, Jujuy. Presenta identidad de estos flagalodos con Schizotryp. cruzi CHAGAS 1909. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1935**, No 22, 1.
— Infestación de Triatoma por Schizotryp. cruzi y hallazgo de animales domesticos portadores del mismo en el sur de la Republica (Rio Negro y Provincia de Buenos Aires). Nueva especie de Triatoma determinado en Rio Negro. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1936**, No 26, 1.
— Tripanosomas en murciélagos de la ciudad de Jujuy. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 172.
— Hallazgos de Eutriatoma Oswaldoi en el noroeste argentino. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 174. *Literatur.*
— Sobre el valor del edema palpebral de un solo lado para el diagnóstico de forma aguda de la enfermedad de CHAGAS. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 343.
— Formas subagudas de enfermedad de CHAGAS diagnosticadas por inoculación. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 360.
— Frecuencia e importancia de la infección natural de perros y gatos por S. cruzi y cuestión de la herencia del mismo en los primeros animales. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 412.
— Forma crónica e cardiaca de enfermedad de CHAGAS comprobada por inoculación en el Departamento el Carmen, Jujuy. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 418.
— Positividad de la reacción de MACHADO-GUERREIRO con sureros de enfermos de Leishmaniosis tegumentaria americana. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 560. *Literatur.*

Mazza, S.: Transmisión del Schizotrypanum cruzi al carpincho. Oct. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Norte, Santiago del Estero, 2. u. 3. Okt. **1933**, 1002 (Buenos Aires 1936).
— Observaciones sobre la transmisión en serie de Schizotrypanum cruzi en armadillo. Oct. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Norte, Santiago del Estero, 2. u. 3. Okt. **1933**, 1007 (Buenos Aires 1936).
— Sobre particularidades de Schizotrypanum cruzi en la circulatió de un portador humano. Oct. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Norte, Santiago del Estero, 2. u. 3. Okt. **1933**, 1022 (Buenos Aires 1936).
— Transmisión experimental de S. cruzi a diferentes animales silvestres. Oct. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Norte, Santiago del Estero, 2. u. 3. Okt. **1933**, 1026 (Buenos Aires 1936).
— Nota sobre el crimer centenar de formas agudas de enfermedad de Chagas comprobados en la República por la Misión de Estudios de Patologia Regional Argentina. Prensa méd. argent. **23**, 1979 (1936).
— Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas. Comprobaciones de casos agudos de enfermedad de Chagas en nuevas partes de la zona biológica chaqueña (Formosa, Chaco, Salteño). Hallazgos epidemiológicos especiales de la región. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1936**, No 27.
— y C. A. Argañaráz: Dos observaciones de formas agudas de enfermedad de Chagas en Santiago del Estero. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 532.
— G. Basso y R. Basso: Indice de infestación por Schizotrypanum cruzi de vinchucas de la ciudad de Mendoza y alguos departamentos de la provincia. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 442.
— y O. Belmont Sánchez: Comprobación del primer caso de forma aguda de Enfermedad de Chagas en el norte de la provincia de Córdoba. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 178.
— y C. Benitez: Segundo caso de forma aguda de enfermedad de Chagas comprobado en Corrientes. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1936**, No 28, 13—22.
— — y J. Benitez: Diagnostico retrospectivo de enfermedad de Chagas, forma aguda, por examen anatomopatológico del ganglio axilar. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1936**, No 28, 47—53.
— — y E. Z. Janzi: Primer Caso de forma aguda de enfermedad de Chagas y primeros animales domesticos portadores de Schizotryp. cruzi, comprobados en Corrientes. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1936**, No 26, 28.
— y E. M. Carsi: Tercera observacion de forma aguda benigna de enfermedad de Chagas en Presidente de la Plaza, Chaco. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy. **1936**, No 26, 22.
— — Casos agudos benignos de enfermedad de Chagas comprobados en el Chaco. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 202.
— y R. Catalán: Primer caso de forma aguda de la enfermedad de Chagas comprobado en La Rioja. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 218.
— R. Chacon: Comprobación de forma aguda de enfermedad de Chagas en Río Blanco, Jujuy. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 542.
— y A. Cornejos: Casos cronicos de enfermedad de Chagas, demonstrados en Salta. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Path. Reg. Argent. Jujuy **1934**, No 18, 32.
— — Forma aguda de enfermedad de Chagas en adulto. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 522.
— E. Dias y C. Romaña: Ulceras cutáneas en perros inoculados por S. cruzi de raza tatú. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 306. *Literatur.*
— y E. Driollet: Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas. I. Comprobación de otra especie de armadillo en San Juan con infección natural por Schizotryp. cruzi. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1935**, No 25, 3.
— Germinal y R. Basso: Primer caso agudo de enfermedad de Chagas y primeros animales domesticos (perro, gato), portadores de Schizotryp. cruzi, comprobados en la provincia de Mendoza. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1935**, No 24, 3.
— y L. Govi: Casos agudos de enfermedad de Chagas clinicamente denunciado en el Chaco por conjunctivitis esquizotripanosica unilateral. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1935**, No 24, 19.

MAZZA, S.: y GUERRINI: Comprobación de formas agudas de la enfermedad de CHAGAS en Anatuya (Santiago Del Estero). Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1934**, No 16, 11.

— — Comprobación de un nuevo caso de forma aguda benigna de enfermedad de CHAGAS y de un cachorro portador de S. cruzi en Añatuya, Santiago del Estero. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 517.

— J. CH. HERRERA: Infección aguda por S. cruzi en aculto. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 439.

— FR. IDELSOHN y P. J. PARCERISA: Segundo caso de forma aguda benigna de enfermedad de CHAGAS comprobado en Entre Rios. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1936**, No 28, 23—28.

— y M. JÖRG: Investigaciones sobre la enfermedad de CHAGAS. I. Sobre nodulos de histiocitos en el higado del perro inoculado con Schizotryp. cruzi de origen humano. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1934**, No 15, 1.

— M. E. JÖRG: Consideraciones sobre la patogenia de la enfermedad de CHAGAS. (Los periodos anatomo-clínicos de la tripanosomiasis.) Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 221. *Literatur.*

— — Nódulos gliósicos en cerebro de perro con esquizotripanosomiasis experimental. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 284.

— — Infección natural mortal por S. cruzi en cachorro de perro „Pila" de Jujuy. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 365.

— y M. MAINOLI: Forma aguda benigna de enfermedad de CHAGAS comprobada en el departemento de la Provincia de Salta. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1936**, No 26, 34.

— y I. S. MIYARA: II. Sobre el Hallazgo de un nuevo edentado huesped natural de Schizotryp. cruzi en la provincia de Mendoza. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1935**, No 22, 11.

— S. MIYARA: Indice de infestación de vinchucas de la provincia de Mendoza por S. cruzi. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 539.

— — G. BASSO y R. BASSO: IV. Comprobación de Triatoma platensis Neiva 1913 en la provincia de Mendoza. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy. **1935**, No 22, 29.

— — y H. E. SANJURJO: Comprobación de Animales domésticos y de nuevas especies de mamíferos silvestres portadores de Schizotrypanum cruzi en los alrededores de la ciudad de Mendoza. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 548.

— A. MONTAÑA, C. BENITEZ y ED. Z. JANZI: Transmision del Schizotrypanum cruzi, al niño por leche de la madre con enfermedad de CHAGAS. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1936**, No 28, 41—46.

— y C. NASTIRI DE FISCHER: Investigaciones sobre la enfermedad de CHAGAS. II. Primeras comprobaciones de casos de enfermedad de CHAGAS en San Juan. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1935**, No 25, 12.

— y ROD. OLLE: Particularidades de dos casos de enfermedad de CHAGAS. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1936**, No 28, 1—12.

— y B. PALAMEDI: Forma aguda benigna de enfermedad de CHAGAS observada en Barranqueras, Chaco. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1936**, No 26, 19.

— y C. ROMAÑA: Infección espontánea de la comadreja del chaco santafecino por el Tryp. cruzi. Sépt. Reun. Sci. argent. Pat. Reg. Norte Tucumán, 5.—7. Okt. **1931**, 981.

— — Investigaciones sobre la enfermedad de CHAGAS. II. Otro caso de forma aguda de enfermedad de CHAGAS observado en el Norte santafecino. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1934**, No 15, 25.

— — III. Acerca de un sintoma initial de valor para el diagnostico de forma aguda de la enfermedad de CHAGAS. La conjunctivitis esquizotripanosica unilateral. (Hipotesis sobre puerta de entrada conjunctival de la enfermedad.) Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1935**, No 22, 16.

— — Presencia de Triatoma platensis y Eutriatoma sordida en el norte santafesino. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 169.

Mazza, S. y C. Romaña: Ulceras y edema cutáneo del tatú naturalmente infectado por S. cruzi. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 526.
— — y Bart. Parma: Caso agudo de enfermedad de Chagas con lesión cutánea de inoculación. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1936**, No 28, 29—33.
— — y K. Schürmann: Nuevas observaciones sobre la infección espontánea de armadillos del país por el Tryp. cruzi. Hallazgo de este flagelado en Dasypus novemcinctus Lin. del Chaco santafecino cuarta nota. Prensa méd. argent. **17**, 1350 (1931).
— — y Ed. Zambra: Comprobación de lesión cutánea de inoculación en un caso de enfermedad de Chagas. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1936**, No 28, 34—40.
— y A. Ruchelli: Cuatro nuevos casos de forma aguda de Enfermedad de Chagas y un portador sano de S. cruzi. Comprobados en Tinogasta, Catamarca. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 160.
— y Fr. Schreiber: Tres casos de forma aguda de enfermedad de Chagas comprobados en Malabrigo, Santa Fé. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 206.
— H. K. Schürmann y H. Gutdeutsch: Estudio comparado de la infección natural y experimental del quirquincho de Jujuy per Tryp. cruzi. Sépt. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Norte Tucumán, 5.—7. Okt. **1931**, 954.
— y F. A. Valle: Forma aguda benigna de enfermedad de Chagas observada en Puerto Tirol, Chaco. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1936**, No 26, 25.
Miller, J. W.: Chagas' Disease in Panama, 3 cases. South. med. J. **24**, 645 (1931).
Minning, W.: Zur Spezifität der Komplementbindungsreaktion bei der amerikanischen Trypanosomiasis. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **39**, 315 (1935).
Miyara, S.: Enfermos con reacción de Machado positiva determinados en la provincia de San Luis. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 422.
Mühlens, P., L. Dios, J. Petrocchi y J. A. Zuccarini: Estudios sobre paludismo y haematologica en el Norte Argentino. Rev. Inst. bacter. Buenos Aires **4**, 207 (1925).
Munk: Die Chagaskrankheit. Bericht über eine Expedition in Brasilien. Med. Klin. **1923 I**, 784, 822.
Nägler, K.: Experimentelle Studien über die Passage von Schizotryp. cruzi Chagas durch einheimische Tiere. Zbl. Bakter. I Orig. **71**, 202 (1915).
Nattan-Larrier, L.: L'hérédité de la maladie de Chagas. Bull. Acad. Méd. Paris **99**, 97 (1928).
Neiva, A.: Transmissão de Tryp. cruzi pelo Rhipicephalus sanguineus (Latr.). Brazil. med. **27**, 498 (1913).
— Sobre la presencia en Salta del Spiniger domesticus C. Pinto, reduvido insectivoro frecuentamente encontrado en los domicilios. Quart. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Norte, Mai **1928** (Santigo del Estero).
Nieschulz, O. u. F. K. Wawo-Roentoe: Über den Einfluß der Milzexstirpation bei Infektionen mit Tryp. gambiense und Schizotryp. cruzi. Z. Immun.forsch. **65**, 312 (1930).
Niimi, S.: Experimental Chagas' Disease. Jap. J. of exper. Med. **13**, 543 (1935).
Niño, F. L.: Contribución al estudio de la distribucion geografica del Triat. infestans y de su indice de infección por el Schizotryp. cruzi. Bol. Inst. Clin. quir. Univ. Buenos Aires **2**, 91 (1926).
— Schizotrypanosis experimental en el gato. Bol. Inst. Clin. quir. Univ. Buenos Aires **3**, 372 (1927).
— Morphological appearence of Schizotryp. cruzi in body of host and in culture media. Bol. Inst. Clin. quir. Univ. Buenos Aires **4**, 600 (1928).
— A propisoto de un nuevo caso de enfermedad de Chagas en la Republica Argentina. (Consideraciones sobre la diagnostico etiologico). Prensa méd. argent. **15**, 869 (1928).
— Contribución al estudio de la Enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Imprenta de la Universidad 1929. *Literatur.*
— Verbreitungsgebiet der Triatomidae (Hemipt.-Heteropt.) in Argentinien und Beschreibung einer neuen Art. Z. Parasitenkde 8, 606 (1936).
Noguchi: Diskussionsbemerkung. Proc. internat. Health. Confer. pobl. trop. Amer. Kingston, Boston **1924**, 553.

Nöller, W.: Neuere Forschung auf dem Gebiet der Trypanosomenforschung. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **24**, 168 (1920).
— Die Züchtung der tierischen Parasiten und Krankheitserreger auf künstlichen Nährböden. Handbuch der mikrobiologischen Technik von Kolle, Kraus und Uhlenhuth, Bd. 1, S. 647. 1923.
Raimondi, S. y E. Feijoó: Primer caso agudo de la enfermedad de Chagas comprobado en la provincia de Santiago del Estero. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1934**, No 16, 3.
Razgha, A. v.: Über die Züchtung der menschenpathogenen Trypanosomen. Z. Parasitenkde **2**, 55 (1929).
Regendanz, P.: Der Verlauf der Infektion mit Schizotryp. cruzi bei jungen Ratten und über die Unempfänglichkeit erwachsener Ratten für Schizotryp. cruzi. Zbl. Bakter. **116**, 256 (1930).
— Der Zuckerverbrauch der Trypanosomen (nach Versuchen in vitro bei 37° C) und seine Bedeutung für die Pathologie der Trypanosomeninfektionen. Zbl. Bakter. I Orig. **118**, 175 (1930).
— u. R. Hoeppli: Beiträge zur Pathogenese und Histopathologie der Trypanosomeninfektion der Tiere. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **33**, 276 (1929).
Reichenow, E.: Beiträge zur Kenntnis der Chagaskrankheit. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **38**, 459 (1934).
— Die Züchtung der pathogenen Trypanosomen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **39**, 292 (1935).
Risquez, J. R.: Tripanosomosis de los reduvideos de Venezuela. Gaz. med. Caracas **41**, 97 (1934).
Robert, Mc R. G.: South American Trypanosomiasis of meningo-encephalic-myelitic type in New York. J. amer. med. Assoc. **92**, 230 (1929).
Robertson, A.: Note on a Trypanosome morphologically similar to Tryp. cruzi Chagas 1909, found in an Opossum, Didelphys marsupialis, captured at Tela, Honduras, Central America. Eighteenth Ann. Rep. Med. Dept. United Fruit Company, Boston, Mass., 1929, p. 293.
Rodhain, J. et P. Brutsaert: L'évolution des Tryp. lewisi et Tryp. cruzi chez Malophagus ovinus. C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 1228 (1935).
Romaña, C.: Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas. I. Comprobacion de formas agudas de trypanosomiasis americana en el Chaco Austral y Santafecino. II. Comprobación de formas cronicas cardiacas de trypanosomiasis americana en el Norte Santafecino. III. Nuevas investigaciones sobre animales naturalmente infectados con Tryp. cruzi en el Norte Santafecino. Univ. Buenos Aires Mision Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy **1934**, No 14, 1—45.
— Novas investigações sobre a molestia de Chagas na Republica Argentina. Rev. med.-cir. Brasil. **42**, 298 (1934).
— Trypanosomiasis americana y bocio endemico; Estado actual de la cuestion. Semana méd. **42**, 897 (1935).
— Relato y comentarios acerca de tres casos agudos de enfermedad de Chagas. Folha med. **17**, 314 (1936).
— Hallazgo de Tripanosomas de murciélagos en Villa Ana (Santa Fé). Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 232.
— Diagnósticos de enfermedad de Chagas en el norte santafesino. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 323.
— y Z. Klemensiewcz: Nuevos casos de enfermedad de Chagas en Tartagal (Santa Fé). Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 252.
— y C. J. Romero: Nuevo caso de enfermedad de Chagas en Villa Ana (Santa Fé). Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 355.
— y K. Schürmann: La infección espontánea y experimental del tatú del chaco santafecino. Sépt. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Norte Tucnán, 5.—7. Okt. **1931**, 969.
Roskin, C. u. E. Exempliarskaia: Protozoeninfektion und experimenteller Krebs (Schizotryp. cruzi) Z. Krebsforsch. **34**, 682 (1931).
Rozeboom, L. E.: Triatoma dimidiata Latr., found in Naturally Infected with Trypanosoma cruzi Chagas in Panama. Amer. J. trop. Med. **16**, 481 (1936).

RUGE, R., MÜHLENS u. ZUR VERTH: Krankheiten und Hygiene der warmen Länder, 3. Aufl. 1930.

SCHITTENHELM, A.: Geomedizinische Erkenntnisse in deutschen Landen und ihre Bedeutung für die ärztliche Praxis. Hippokrates **7**, 1101 (1936).

SEGOVIA, J. C.: Trypanosomiasis en el Salvador. Rev. Méd. y Hig. **11**, 111 (1914). — 6. Congr. Med. lat.-amer. Habana 1922.

STEIN, L.: Chemotherapeutische Versuche bei der Chagaskrankheit. Z. Immun.forsch. **80**, 1 (1933).

TEJERA, E.: La Trypanosomose américaine ou maladie de CHAGAS au Vénézuéla. Bull. Soc. path. exot. Paris **12**, 509 (1919).

TORREALBA, J. F.: Algo más sobre trypanosomosis. Ensayos de xenodiagnostico. Gaz. med. Caracas **41**, 33 (1934).

— El primer caso de trypanosomosis americana diagnosticado en el estado Guarico por el examen directo de la sangre. Gaz. med. Caracas **41**, 275 (1934).

— Consideraciones sobre la enfermedad de CHAGAS en Zaraza. Gaz. med. Caracas **42**, 356, 373 (1935).

TORRES, M.: Molestia de CHAGAS. Transmissão de Tryp. cruzi pela picada do Triat. megista. Brazil. med. **27**, 321 (1913).

— Alguns fatos que interessam á epidemiologia da molestia de CHAGAS. Mem. Inst. Cruz (port.) **7**, 120 (1915). *Literatur.*

— Estudo de miocardio na molestia de CHAGAS. Mem. Inst. Cruz. (port.) **9**, 114 (1917).

— Cultura do Schizotryp. cruzi CHAGAS 1909 em meio liquido. Brazil med. **16**, 137 (1922).

— Endocardite pariétale dans la maladie de CHAGAS. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 886 (1928).

— et A. PENNA DE AZEVEDO: Cellules géantes kystiques chez l'armadille (Dasypus novemcinctus L.) qui présente l'infection spontanée par le Tryp. cruzi CHAGAS 1909. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 412 (1929).

— — Cellules géantes kystiques chez le chien infecté expérimentalement par le Tryp. cruzi, souche de l'armadille. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 416 (1929).

— e J. VILLACA: Encephalite e myelite causadas por un Trypanosoma (Tryp. cruzi). Mem. Inst. Cruz. (port) **11**, 80 (1919).

URIBE, C.: A New Invertebrate host of Trypanosoma cruzi CHAGAS. Jb. Parasitol. **12**, 212 (1926).

— Verh. 2. internat. Kropfkonf. Bern, 10.—12. Aug. **1933**.

VIANNA, G.: Contribução para o estudo de anatomia pathologica da „Molestia de C. CHAGAS". Mem. Inst. Cruz. (port.) **3**, 275 (1911).

— Parasitismo da célula muscular lisa pela Leishmania brasiliensis. Mem. Inst. Cruz. (port.) **6**, 40 (1914).

VILLEGAS, C.: Dos nuevas observaciones de Tryp. cruzi en la provincia de Cordoba. Fol. biol. Buenos Aires **1934**, No 42, 200.

VILLELA, E.: Variação do poder pathogenico do „Tryp. cruzi" (raça neurotropica). Sci. Med. **3**, 147 (1925).

— Da occurencia da doença de CHAGAS nos hospitaes de Bello Horizonte e na população de seus arredores. Folha med. **11**, 229 (1930).

— Occurance of CHAGAS disease in Hospitals of Bello Horizonte and among population of neighbourhood. Ann. Fac. Med. Univ. Mineas Geraes **1**, 1 (1930).

— et E. DIAS: Sur la formation d'ulcérations chez les animaux infectés par le Schizotryp. cruzi. C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 394 (1934).

— — Localisation des formes de multiplication du Schizotryp. cruzi dans la peau et dans les muqueuses du chien expérimentalement infecté. Parasitisme de la cellule épithéliale de l'épiderme. C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 501 (1934).

— — Estudo das ulcerações produzidas pelo Schizotrypanum cruzi em animaes experimentalmente infectados. Nov. Reun. Soc. argent. Pat. Reg. Mendoza **1936**, 184. *Literatur.*

— e M. TORRES: Estudo histo-pathologico do sistema nervoso central em paralysia experimental determinada pelo Schizotryp. cruzi. Mem. Inst. Cruz. (port.) **19**, 175 (1926).

— e EUD. VILLELA: Elementos do sistema nervoso central parasitados pelo Tryp. cruzi. Mem. Inst. Cruz. (port.) **26**, 77 (1932).

— — Von Tryp. cruzi befallene Bestandteile des Zentralnervensystems. Z. Neur. **144**, 155 (1933).

VOLTERRA, M.: Ricerche sul Sistema reticolo-istiocitário. Sperimentale **81**, 319 (1927).
WEGELIN u. QUERVAIN: Pathologie und Klinik in Einzeldarstellung: der endemische Kropf, Bd. 8. Berlin: Julius Springer 1936.
WEICHARDT, W.: Die Grundlagen der unspezifischen Therapie. Berlin: Julius Springer 1936.
— u. A. SCHITTENHELM: Der endemische Kropf: Berlin: Julius Springer 1912.
WENYON, C. M.: A Mamial for Medical Men, Veterinarians and Zoologists. Protozology **1**, 479 (1926).
WOOD, F. D.: Experimental studies on Tryp. cruzi in California. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 61 (1934).
— Natural and experimental infection of Triat. protracta UHLER and mammals in California with american human Trypanosomiasis. Amer. J. trop. Med. **14**, 497 (1934).
YAMASAKI, S.: Über Leptomonas ctenocephali, Trypanosoma lewisii und pathogene Trypanosomenarten im Hundefloh. Arch. Protistenkde **48**, 136 (1924).
YORKE, W.: On Human Trypanosomiasis in Peru. Ann. trop. Med. **13**, 459 (1920).
— CHAGAS' Disease. A Critical Review. Trop. Dis. Bull. **34**, 275 (1937). *Literatur.*
ZUCCARINI, J. A.: Etudes expérimentales sur le Tryp. cruzi. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 113 (1930).
— y J. D. OYARZABAL: Sur l'existance du Tryp cruzi à Cordoba. (Argentinia). Fol. biol. Buenos Aires **1933**, No 31/33, 151.

VII. Die Beeinflussung des Immunitätszustandes durch Vitamine.

Von

H. J. JUSATZ - Berlin/Dahlem.

Mit 3 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

I. Einleitung. Klinische und experimentelle Erfahrungen über die Beeinflussung des Immunitätszustandes im Sinne eines Immunitätsverlustes durch eine fehlerhafte Vitaminzuführung in der Nahrung 464
A. Klinische Erfahrungen 464
1. Gleichzeitiges Vorkommen von Infektionen und Avitaminosen 464
2. Erhöhte Empfänglichkeit für Infektionen bei teilweiser Vitaminunterernährung (Hypovitaminosen) 466
B. Tierexperimentelle Beobachtungen 467
1. Vitaminerkrankungen von Hühnern, Kaninchen und Meerschweinchen . . 467
2. Experimentell erzeugte Herabsetzung der Widerstandskraft im Tierversuch . 468
II. Klinische und experimentelle Erfahrungen über die Beeinflussung des Immunitätszustandes durch vermehrte Zufuhr von Vitaminen im Sinne einer Steigerung der Abwehrkräfte 470
A. Klinische Erfahrungen 470
1. Resistenzverbesserung bei Avitaminosen 470
2. Resistenzverbesserung bei akuten und chronischen Infektionen durch Vitaminzufuhr 470
B. Tierexperimentelle Untersuchungen 473
1. Beeinflussung experimenteller Infektionen durch Vitaminzufuhr 473
2. Beeinflussung einzelner Abwehrfunktionen des tierischen Organismus . . 475
a) Komplement und Alexin 475
b) Serumbactericidie 476
c) Blutbactericidie 476
d) Antikörperbildung 479
e) Antitoxische Immunität 482
f) Allergische Reaktionen 482
III. Beurteilung der Vitaminwirkung auf die spezifischen und unspezifischen Abwehrvorgänge 483

I. Einleitung. Klinische und experimentelle Erfahrungen über die Beeinflussung des Immunitätszustandes im Sinne eines Immunitätsverlustes durch eine fehlerhafte Vitaminzuführung in der Nahrung.

A. Klinische Erfahrungen.

1. Gleichzeitiges Vorkommen von Infektionen und Avitaminosen.

Die Vitaminforschung erschöpft sich nicht allein in der Aufklärung der durch einseitigen Vitaminmangel entstandenen Krankheiten, der *Avitaminosen,* vielmehr sucht sie auch aufzuklären, inwieweit eine bezüglich ihres Vitamingehaltes nur *unzureichende* und daher fehlerhafte Nahrung an der Entstehung der

verschiedensten Krankheiten, insbesondere an der Ausbreitung von Infektionen beteiligt ist. Aus einer derartigen Forschungsrichtung erwächst dann auch die Möglichkeit, den Krankheitsablauf durch Vitamingaben oder durch eine vitaminreiche Krankendiät therapeutisch zu beeinflussen.

Für das gehäufte Auftreten von schweren Infektionen ist schon mehrfach auf Grund klinischer Erfahrungen eine an Vitaminen arme Ernährungsweise verantwortlich gemacht worden. Die Ursachen für das *Zusammentreffen von Infektionen und Mangelkrankheiten* sind bis heute noch nicht völlig geklärt worden. Verschiedene Forscher hielten sogar die *Infektion* mit einem spezifischen Erreger für die ausschlaggebende Ursache der avitaminotischen Erkrankung, so z. B. der Beriberi (MERK). Andererseits ist die Ausbreitung bestimmter Infektionen, wie z. B. der oberen Luftwege, des Ohres, des Genitaltractus, der Schilddrüse, des Myokards, das gehäufte Auftreten von Pneumonien und überhaupt Lungenerkrankungen im Kindesalter, schließlich auch die puerperale Sepsis auf einen *Mangel an Vitaminen* zurückgeführt worden.

Nach MELLANBY und GREEN soll eine Heilung bestimmter chronisch verlaufener infektiöser Prozesse, insbesondere schwerer Puerperalfiebererkrankungen durch Zufuhr großer Vitamin-A-Mengen möglich sein. Der A-Faktor erhielt daher auch die Bezeichnung eines *„antiinfektiösen"* Vitamins. Eine ganze Reihe *klinischer* Beobachtungen sprechen im gleichen Sinne von der Bedeutung der Vitamine für die Entstehung und Bekämpfung von Infektionen. Es sei an dieser Stelle nur auf die Zusammenhänge zwischen Tuberkulosesterblichkeit und derjenigen Jahreszeit hingewiesen, in welcher der Gehalt der Nahrungsmittel an Ergänzungsstoffen am ungünstigsten ist. Beobachtungen über Vitaminmangel und Herabsetzung der Tuberkuloseresistenz sind von verschiedenen Seiten erhoben worden (DEEKS, STINER, STOLTE u. a.).

BLEGVAD hat für die Kriegsjahre in Dänemark einen Zusammenhang der Sterblichkeit an Tuberkulose mit zunehmendem Vitamin-A-Mangel beschrieben. Im gleichen Sinne berichtete BASU über tuberkulös erkrankte Kinder aus Indien. Der größte Teil dieser Kranken stammte aus den ärmsten Bevölkerungsschichten. Ihre Ernährungsweise entsprach fast völlig einer Vitamin-A-Mangelkost. Nach ihm scheint eine an Vitamin A reiche Diät die beste Therapie für die Kindertuberkulose in Indien zu sein.

Nach anderen Beobachtungen, über die MACKAY zusammenfassend berichtet hat, ist Vitamin-A-Mangel auch in China, Fernost, Zentralamerika und Labrador weit verbreitet, allerdings nur sehr selten unter der klassischen Form der Augensymptome, vielmehr kommt dort eine leichte, in den meisten Fällen klinisch unerkannt bleibende Form bei Kindern vor. Im Vordergrund dieses Krankheitsbildes steht eine erhöhte Empfänglichkeit für Haut- und Schleimhautinfektionen. Aus den Erfahrungen in den Eingeborenenlagern im Niederkongogebiet berichtet DUMONT, daß der avitaminotische bzw. hypovitaminotische Zustand eine Verminderung der allgemeinen Widerstandskraft des Körpers verursache. Er führt die Zunahme der Infektionen auf eine stärkere Vermehrung der Bakterien zurück, die besonders bei Fehlen des C-Faktors vor sich gehe.

BLOCH hat für die von ihm in Dänemark beschriebenen A- und C-Avitaminoseerkrankungen den Nachweis erbracht, daß 80% der an Xerophthalmie erkrankten Personen und etwa 30% der Skorbutkranken gleichzeitig schwere

Infektionen erlitten hatten. Er bezeichnet die ausgesprochene Immunitätsherabsetzung als ein besonders charakteristisches Symptom des A- und C-Mangels.

2. Erhöhte Empfänglichkeit für Infektionen bei teilweiser Vitaminunterernährung (Hypovitaminosen).

Aber nicht nur das *vollständige* Fehlen *eines* Faktors in der Nahrung führt zu schweren Erkrankungen, verbunden mit einer Herabsetzung des Immunitätszustandes. Es kann vielmehr auch eine nur *teilweise,* aber *lang andauernde* Verminderung der Vitaminzufuhr Ursache einer Verschlechterung der natürlichen Abwehrkraft werden.

Aus allen Teilen der Welt liegen Berichte über Vitaminunterernährung besonders bei Kindern vor (Aykroyd-Krishnan, Jeans-Zentmire u. a.), deren Folgen oft, wie z. B. in China, das ärztliche Handeln weitgehend beeinflussen (Boshammer).

Der englische Vitaminforscher Drummond ist der Ansicht, daß der größte Teil der Bevölkerung in den Großstädten eine Vitaminunterernährung erleidet. Nach neueren englischen Untersuchungen soll die gewöhnliche „Hausmannskost" in den Städten sehr arm an Vitamin B sein. Gerade das Fehlen des B-Komplexes trotz genügender A- und D-Vitaminzufuhr gibt zu Gesundheitsstörungen aller Art Anlaß (Drummond stellte darüber Versuche an 400 Ratten an). Da die B-Vitaminfaktoren in fast allen Nahrungsmitteln vorkommen, ist wohl kaum zu befürchten, daß — abgesehen von den nur mit poliertem Reis ernährten Kulis — eine *vollständige* B-Avitaminose auftritt. Vielmehr gehört das Interesse den „formes frustes" des B-Vitaminmangels (Milhaud). Eine an Gemüsen und frischem Obst und Früchten arme Kost, wie sie oft bei Massenspeisungen ausgegeben wird, muß auf die Dauer zur Vitaminunterbilanz führen. Furunkulose, Zahncaries, Conjunctivitis und ähnliche Erscheinungen sind *Ausdruck einer herabgesetzten Widerstandskraft* des Organismus und Folgen einer solchen Vitamin-B-Unterernährung. Sie lassen sich nach den genannten Forschern auch durch Vitamin-B-Zuführung beeinflussen.

Auch für die Ernährung des deutschen Menschen ist nach von Hahn und von Tyszka im Frühjahr mit Vitaminmangel zu rechnen. Die Erscheinungen der Frühjahrsmüdigkeit und die größere Anfälligkeit bei Erkältungskrankheiten und Grippe im Spätwinter und Frühling sollen darauf zurückzuführen sein [Demole, Kühnau (1), Seyderhelm]. Lorentz weist außerdem auf die Übereinstimmung im jahreszeitlichen Ablauf der Diphtherieerkrankungen mit dem jeweils herrschenden Vitaminmangel in den Nahrungsmitteln hin. Für diese Zusammenhänge wird eine ungenügende Aufnahme der Vitamine C und D verantwortlich gemacht. Nach von Szent-Györgyi scheint der Vitamin-C-Mangel überhaupt viel verbreiteter zu sein, als bisher angenommen wurde.

Nach A. F. Hess schafft C-Mangel eine besondere Empfänglichkeit für Infektionen, so z. B. im Stadium des latenten Skorbut. Hess beschrieb ein gehäuftes Auftreten von Infektionen mit Diphtheriebacillen bei Kindern, die an latentem Skorbut litten oder skorbutverdächtig waren. Das Fehlen des antiskorbutischen Vitamins in der Nahrung führt nach ihm zu einem *Verlust der Immunität in den Geweben,* insbesondere in den Schleimhäuten, jedoch braucht diese *lokale* Resistenzverminderung nicht mit einer gleichzeitigen Verschlechterung der *Gesamt*immunität des Organismus einherzugehen. Von klinischer

Bedeutung sind hier besonders die oft schwer zu diagnostizierenden „formes frustes" des Skorbuts bei Kindern [„Präskorbut" (HESS-MEYER-NASSAU)].

Über Beziehungen zwischen Infektionen und Vitaminmangel hat A. FRANK bereits 1932 zusammenfassend berichtet. Daraus geht u. a. auch hervor, daß bei Infektionen ein Mehrverbrauch an Vitaminen stattfinden soll. Die Infektion macht den Organismus gleichsam empfindlicher gegen Vitaminmangel (ABELS). Nach STOLTE läßt häufig erst der Infekt das Bild des Nährschadens deutlich hervortreten.

B. Tierexperimentelle Beobachtungen.

1. Vitaminerkrankungen von Hühnern, Kaninchen und Meerschweinchen.

Die klinischen Erfahrungen werden durch *Beobachtungen an Tieren* und durch *experimentelle Untersuchungen mit künstlich vitaminarm gemachter Fütterung* bestätigt. Als Beispiel eines durch Avitaminose bedingten und als Infektionskrankheit wirkenden Krankheitsbildes sei die Geflügeldiphtherie der Hühner genannt. Die Erkrankung tritt beim Huhn nach langdauernder einseitiger Körnerfütterung im Winter und Frühjahr auf. Nach den Untersuchungen von RIEDMÜLLER und SEIFRIED sind die dabei entstehenden Epitheldegenerationen auf Vitamin-A-Mangel zurückzuführen. Auf den keratotisch veränderten Epithelien der Nase, ihrer Nebenhöhlen, der Augen und Ohren kommt es zu schweren sekundären Infektionen, die das klinische Bild vollkommen bestimmen, so daß der Name „Coryza contagiosa" ursprünglich gerechtfertigt erschien. Es ist HENNINGER gelungen, das Krankheitsbild durch Mangelfütterung bei Küken künstlich hervorzurufen und durch Lebertrangaben wieder auszuheilen. Bei Ratten und Meerschweinchen haben BRADFORD, CRAMER, TURNER, ANDERSON u. a. ähnliche Veränderungen gesehen, die septische Prozesse (Pneumonien, Mittelohreiterungen) zur Folge hatten.

Für die gebräuchlichsten Laboratoriumstiere, Meerschweinchen und Kaninchen, hat KJÄR einen jahreszeitlichen Gang der Sterblichkeit an Spontaninfektionen nachgewiesen, der mit dem ebenfalls jahreszeitlich verschiedenen Gehalt der Nahrung an Vitaminen übereinstimmt. Im Frühling (Februar bis April) wurde die größte Anzahl von interkurrenten Todesfällen bei nahezu 4000 Meerschweinchen beobachtet. Die höchste Sterblichkeit fiel in jedem Jahr auf den Monat März. In dieser „ungünstigen" Jahreszeit scheinen die Versuchstiere — bei einigen Hundert Kaninchen fanden sich die gleichen Verhältnisse — nicht mehr fähig zu sein, genügend Abwehrstoffe im Blute zu bilden. Von August bis Oktober war die Sterblichkeit an interkurrenten Infektionen sehr gering, im Oktober starben überhaupt keine Tiere. Dieser Jahresgang in der verschieden starken Resistenz der Versuchstiere gegen Spontaninfektionen ist vollkommen gleichlaufend mit der Fähigkeit, eine Immunität gegen Diphtherietoxin zu bilden.

Die große Anfälligkeit der bei Vitaminmangelversuchen verwendeten Versuchstiere fiel schon STEPP (1) bei seinen ersten Versuchen in Straßburg auf. Für die Beantwortung der Frage nach der Entstehungsursache dieser Infektionen im vitaminunterernährten Tierkörper sind sowohl Beweise für eine *durch Vitaminmangel hervorgerufene Resistenzherabsetzung* im Tierkörper erbracht worden

als auch für eine *Virulenzsteigerung ursprünglich apathogener* (Gundel, Györgyi und Pagel) *oder schwach pathogener Keime* im avitaminotisch ernährten Organismus (Ascoli, Setti). Diese mehr bakteriologische Frage steht jedoch hier nicht zur Erörterung. Vielmehr seien die bisherigen Ergebnisse der Immunitätsforschung genannt, durch die eine Herabsetzung der Widerstandskraft des Tierkörpers besonders durch den Nachweis einer Beeinträchtigung der spezifischen und unspezifischen Abwehrmechanismen bewiesen worden ist.

2. Experimentell erzeugte Herabsetzung der Widerstandskraft im Tierversuch.

Nachdem P. Th. Müller schon 1904 darauf hingewiesen hatte, daß schlechte Ernährungsbedingungen die Antikörperbildung weitgehend beeinflussen können, beschrieb Kleinschmidt bereits 1914 eine allerdings nicht gesetzmäßige Hemmung der Antikörperbildung, insbesondere der Hämolysine nach künstlicher und einseitiger Ernährung junger Hunde. Die künstlich ernährten Tiere hatten sämtlich in geringerem Maße Hämolysine gebildet als die natürlich ernährten. Forssberg hat eine Hämolysehemmung im Blute avitaminotisch ernährter Kaninchen festgestellt.

Eine große Reihe von Beobachtungen liegt über die Resistenzverminderung gegen experimentelle Infektionen bei Vitamin-A-Mangel vor (Cramer, Hagedorn, Hart-de Ruyter-Rosenthal, Lassen, McClung-Winters, Werkman). Oelrichs konnte dabei auch nachweisen, daß die Resistenzverminderung nicht spezifisch etwa für bestimmte Infekte ist, sondern bei experimentellen Infektionen mit den verschiedenartigsten Krankheitserregern zum Ausdruck gebracht werden kann. Es ist jedoch noch ungeklärt, inwieweit das Vitamin A unmittelbar in die Antikörperbildung eingreift oder bis zu welchem Grade die durch das Fehlen des A-Faktors bedingte Herabsetzung lebenswichtiger Stoffwechselvorgänge in den Epithelien [Arons-van der Rijst, Jusatz (3, 4, 5)] und in den Endothelien, vornehmlich dem reticuloendothelialen System (M. Frank), die Abwehrfunktionen sekundär beeinflußt.

Th. Hart-de Ruyter und O. Rosenthal schreiben: „A-Mangel wirkt wie Entmilzung". Nach ihren Untersuchungen an bartonelleninfizierten A-avitaminotischen Ratten ist die Schutzlosigkeit der Schleimhäute gegenüber ubiquitären Keimen wohl in erster Linie durch die Epithelveränderungen bedingt, sie halten jedoch auf Grund ihrer eindeutigen histologischen Befunde die Atrophie des gesamten lymphoiden Gewebes ausschlaggebend für die Verminderung der Resistenz bei A-Avitaminose.

M. R. Greene hat durch serologische Untersuchungen den Nachweis einer Schädigung des Antikörperbildungsvermögens bei Kaninchen erbracht, die an Vitamin-A-Mangel litten. Die Hämolysinbildung gegen Hammelblutkörperchen war außerordentlich gering, die normal ernährten Kontrolltiere wiesen 10—300mal mehr Antikörper in ihren Seren auf. Bei A- und C-frei ernährten Ratten und Meerschweinchen fand Tanaka gleichfalls die Bildung von Agglutininen und komplementbindenden Antikörpern schwächer als bei den Kontrollen. Die Widerstandsfähigkeit gegen Bakterientoxine wird durch A-Mangel herabgesetzt, wie Torrence für Diphtherietoxin feststellte, während Oelrichs bei exakt dosierten Tetanusintoxikationen keine Unterschiede gegenüber normal ernährten Ratten und Meerschweinchen sah.

Auch ein Fehlen des zweiten fettlöslichen Faktors, des Vitamins D, in der Nahrung führt nach Beobachtungen verschiedener Forscher (BIELING, EICHHOLZ-KREITMAIER, FORSSBERG, MCCLUNG-WINTERS, OELRICHS, SCHMIDT-WEYLAND-KÖLTZSCH) zu einer Herabsetzung der natürlichen Abwehrfunktionen. HEINICKE fand bei Ratten, die mit rachitogener Kost gefüttert wurden, daß bei 5 von 18 Ratten die Bactericidie im Serum völlig erloschen, bei den übrigen stark herabgesetzt war.

Durch Vitamin-B-Mangel wird nach LASSEN die Resistenz der Versuchstiere nur sehr gering beeinträchtigt. GUERINI hat jedoch eine Herabsetzung der antikörperbildenden Fähigkeit bei der B-avitaminotischen Reistaube nachgewiesen. Auch OELRICHS fand die Resistenzverminderung gegen Rotlaufinfektion bei B_1-frei ernährten Tauben noch größer als die durch A- und D-Mangel hervorgerufene.

Vitamin-C-Mangel ist nach BIELINGs (1, 4) Tierversuchen ausschlaggebend für die Ausbreitung der experimentellen Tuberkuloseinfektion im Meerschweinchen. Skorbutkranke Tiere sind nach seinen Versuchen (2) empfindlicher gegen Diphtherietoxin als normal ernährte Meerschweinchen. Bei Immunisierung gegen Tetanustoxin erreichen sie nur einen viel geringeren Grad der Immunität als die Kontrolltiere bei gewöhnlichem Stallfutter. HEYMANN sah die Herabsetzung der Resistenz beim skorbutischen Meerschweinchen auch gegen Pneumokokken. ABELS, BLOCH, BROWN-TISDALL, FINDLAY, NASSAU-SCHERZER, OELRICHS, TAKAHASHI, WERKMANN und viele andere haben eine Verringerung der Widerstandskraft gegen experimentelle Infektionen beim C-avitaminotisch ernährten Versuchstier nachgewiesen.

ABELS bezeichnet die bei Avitaminosen vorkommende Herabsetzung der natürlichen Immunität als „Dysergie". Zur Erzielung eines anaphylaktischen Shocks beim sensibilisierten Meerschweinchen war nach ZOLOG eine 8mal so große Dosis notwendig wie in der Norm, wenn das Tier längere Zeit C-vitaminarm ernährt worden war. WERKMAN sah keinen Unterschied in der phagocytären Aktivität zwischen skorbutkranken und normalen Meerschweinchen. Nach ihm ist die Herabsetzung der Infektionsresistenz bei Skorbut hauptsächlich auf die herabgesetzte Körpertemperatur zurückzuführen.

Die bactericide Kraft des Serums gegen Typhusbacillen wird nach SMITH und WASON bei A- und B-Mangel herabgesetzt, nach FINDLAY und MACLEAN auch diejenige gegen Staphylokokken durch A- und D-Mangel.

Aus den verschiedenen Untersuchungen über das Verhalten der serologisch nachweisbaren Veränderungen bei Avitaminosen geht übereinstimmend hervor, daß am *stärksten* die Bildung der antiinfektiös wirksamen, sog. bactericiden Antikörper, wie z. B. die Antitoxine (BIELING), gehemmt werden, während die Hämolysine und Agglutinine durch eine hinsichtlich der Vitaminzufuhr ungenügende Ernährung weniger beeinflußt werden (WERKMAN, OELRICHS).

Die Herabsetzung der Resistenz durch Vitaminmangel erstreckt sich nicht nur auf Infektionen mit lebenden Bakterien, sondern besteht — wie OELRICHS nachweisen konnte — auch gegenüber abgeschwächten oder abgetöteten Bakterien und ihren Bestandteilen. Sie sah im Verlauf einer aktiven Immunisierung von vitaminfrei ernährten Versuchstieren *Impfschäden* auftreten, die den vorzeitigen Tod der immunisierten Tiere herbeiführten. Die Schutzwirkung der Immunisierung war ebenfalls erheblich herabgesetzt.

Die verminderte Widerstandsfähigkeit des Tierkörpers zeigt sich schließlich auch in einer erheblich geringeren spezifischen Schutzwirkung vor der nachfolgend gesetzten Infektion (OELRICHS). Dieser Befund ist ebenfalls darauf zurückzuführen, daß die allgemeinen Abwehrkräfte des Körpers infolge des Vitaminmangels die passive Schutzwirkung nicht in entsprechender Weise ergänzen können. Durch Zulage des fehlenden Vitamins (A, B_1, jedoch nicht D) kann die normale Schutzwirkung des Impfstoffes wieder erreicht werden.

Es ist nicht möglich, an dieser Stelle alle bisher bekannten Beziehungen zwischen ungenügendem Gehalt der Nahrung an Vitaminen und der Infektionsabwehr darzustellen. Für das Vitamin A habe ich früher an anderer Stelle eine zusammenfassende Übersicht gegeben [JUSATZ (5)]. ROBERTSON hat über 250 Veröffentlichungen des Vitaminschrifttums — sowohl klinische als auch tierexperimentelle Untersuchungen — zusammengestellt, aus denen ebenfalls hervorgeht, daß *ein dauernder Vitaminmangel zu einer Herabsetzung der natürlichen Widerstandskraft des Organismus gegen Infektionserreger führt.*

II. Klinische und experimentelle Erfahrungen über die Beeinflussung des Immunitätszustandes durch vermehrte Zufuhr von Vitaminen im Sinne einer Steigerung der Abwehrkräfte.

A. Klinische Erfahrungen.

1. Resistenzverbesserung bei Avitaminosen.

Aus dieser Erkenntnis erwächst der Immunitätsforschung die Aufgabe, den Einfluß der einzelnen Vitaminfaktoren und ihrer Kombinationen auf die Resistenz des Körpers zu untersuchen, um durch eine geeignete Vitaminzufuhr einer erhöhten Anfälligkeit gegen Infektionen vorbeugen zu können.

Die Einverleibung von Vitaminen als den spezifischen Heilstoffen bei Mangelkrankheiten führt im gleichen Maße nämlich auch zu einer Heilung der im avitaminotisch erkrankten Organismus haftenden Infektion. Derartige Beobachtungen sind verschiedentlich bei den in den Tropen vorkommenden Mangelkrankheiten gemacht worden (DUMONT).

2. Resistenzverbesserung bei akuten und chronischen Infektionen durch Vitaminzufuhr.

MELLANBY und GREENS Ansicht, daß durch eine vermehrte Zufuhr von Vitamin A sich bestimmte Arten chronischer Infektionen heilen lassen, hat zu einer großen Zahl von Nachprüfungen geführt. Aus allen diesen Untersuchungen, über die ich anderenorts zusammenfassend berichtet habe [JUSATZ (5)], geht hervor, daß die „antiinfektiöse" Wirkung des A-Faktors nur bei solchen Infektionen in Betracht kommt, welche die Deckepithelien befallen (DEBRÉ-BUSSON). Vitamin-A-Gaben führen zu einer Ausheilung der infolge A-Mangels entstandenen keratotischen Veränderungen und Epithelschädigungen und der mit ihnen verbundenen sekundären Infektionen. Vitamin A wirkt also lediglich als „Epithelschutzvitamin" (VON DRIGALSKI).

Der praktischen Verwendung und therapeutischen Verabreichung des Vitamins A sind daher Grenzen gesetzt. In angelsächsischen Ländern wurde wiederholt der Versuch gemacht, Vitamin A als Vorbeugungsmittel gegen die gewöhnliche Erkältung während der Wintermonate bei Schulkindern (MACKAY,

TRESS) oder in Fabriken (HOLMES) zu verwenden. Die verschiedenen statistischen Erhebungen kommen jedoch nicht zu gleichen und unzweifelhaften Ergebnissen, manche, wie z. B. SHIBLEY und SPIES lehnen einen Einfluß der Vitamin-A-Zulage vollkommen ab. SUTHERLAND weist darauf hin, daß es auf eine gut ausgeglichene, vollwertige Ernährung ankommt und daß bei schlecht zusammengesetzter Kost, in der biologisch hochwertiges Eiweiß, Vitamine und Mineralstoffe fehlen, eine Ergänzung der Grundkost durch Milch zu besseren Ergebnissen führt als eine alleinige Zugabe der Vitamine A und D, wie er es während 6 Wintermonaten bei nahezu 300 Schulkindern getan hat.

Bei besonders anfälligen rachitischen Säuglingen sah ERBEN neben einer deutlichen Gewichtszunahme nach Verabreichung von Vitamin-A-Konzentraten eine Resistenzverbesserung gegen katarrhalische Infektionen. Auch GLANZMANN beobachtete eine Resistenzerhöhung im Sinne einer günstigen Beeinflussung bronchiektatischer Prozesse und von Lungenabscessen durch das Provitamin A, das Carotin. Er erklärt diese Beobachtung durch die Einwirkung des Carotins auf die Blutplättchen, denen beim Abwehrmechanismus bakterieller Infektionen eine große Bedeutung zukommen soll. CORKILL berichtete über eine günstige Wirkung einer Vitamin-A-Prophylaxe bei epidemischer Meningitis. Bei Verabfolgung eines Vitamin-A-Konzentrates an Jugendliche kam die Epidemie bald zum Stillstand.

Die oben geäußerte Vermutung, daß der Winter-Frühjahrsgipfel der Diphtherieerkrankungen durch eine lang andauernde verhältnismäßig vitaminarme Ernährungsweise während einer an biologisch wirksamen Strahlen sehr armen Zeit hervorgerufen würde, veranlaßte LORENTZ, durch CHIN KUK CHOUN die Diphtherieimmunität beim Meerschweinchen durch verschiedenartige Vitaminfütterung zu beeinflussen. In diesen Versuchen erwarben diejenigen Tiere, welche mit einer Vitamindiät gefüttert wurden, in der Butterfett als Träger der Vitamine A und D sowie Hefe als Vitamin-B-Quelle vorhanden waren, eine wesentlich höhere Immunität gegenüber Diphtherietoxin als normal gefütterte Tiere. Diese Untersuchungen dürften zugleich auch als experimenteller Beweis für die Behauptung angesehen werden, daß die außerordentlich großen jahreszeitlichen Schwankungen in der Immunisierbarkeit der Meerschweinchen — über die PRIGGE und SCHÄFER berichteten — auf den jahreszeitlich verschiedenen Gehalt des Futters an Vitaminen zurückzuführen sind. Das Minimum der Immunisierbarkeit fällt ebenso wie das Maximum der Toxinempfindlichkeit in die Wintermonate. Nach TORRANCE ist die verschieden starke Empfänglichkeit für das Diphtherietoxin direkt abhängig von dem Gehalt der Nahrung an Vitamin A.

Diese Tierversuche können bis zu einem gewissen Grade als Erklärung herangezogen werden für die noch nicht nachgeprüfte Behauptung, daß auch beim Menschen bei einer ausschließlichen Rohkosternährung die Diphtherieinfektion einen leichteren Verlauf nimmt (BUCHINGER). Bei Diphtherie und Scharlach wirkte nach STOLTE in prognostisch ungünstigen Fällen die Zufuhr von Vitaminen lebensrettend. Er gab damals — 1922 — die akzessorischen Nährstoffe den Kindern in Form von rohem Eigelb.

Von kinderärztlicher Seite ist schon frühzeitig von einer vermehrten Vitamin-C-Zufuhr bei der Therapie von Infektionen im Kindesalter Gebrauch gemacht worden (A. FRANK, LANGSTEIN). Es fehlen jedoch vergleichend ausgewertete

klinische Angaben über den Krankheitsverlauf mit und ohne Vitaminzufuhr mit Ausnahme einer Veröffentlichung REYHERS über die Sterblichkeit an Pyurie, die er durch Einführung einer an Vitamin B und C reichen Diät stark verringert haben will.

Auch bei den in der Volksmedizin als Vorbeugungs- und Heilmittel gegen Infektionen geschätzten Fruchtsäften, z. B. dem Saft der schwarzen Johannisbeere (VON EULER) oder der Fliederbeere (ROMINGER) kommt deren hoher Vitamingehalt als das eigentliche, therapeutisch wirksame Prinzip in Frage. Nach den Untersuchungen von VON EULER sind Hagebutten und Vogelbeeren besonders reich an Vitamin C. Die „antiinfektiöse" Wirkung des Citronensaftes und des Saftes der schwarzen Johannisbeere gegen Pneumokokken sind nach ihm jedoch nicht auf ihren Gehalt an Vitamin C zurückzuführen, da die Wirkungsstärke nicht parallel geht mit dem Vorkommen an Askorbinsäure. Da auch nach Zersetzen der Askorbinsäure in den Fruchtsäften deren antiinfektiöse Wirkung erhalten bleibt, nimmt VON EULER einen neuen Faktor J, „Antipneumoniefaktor" genannt, an. Bisher sind diese Anschauungen jedoch noch nicht von anderer Seite bestätigt worden.

Eine vermehrte Zufuhr von Vitaminen ist zum ersten Male therapeutisch in der Krankenernährung für Tuberkulöse praktisch durchgeführt worden. Als erster empfahl HEINRICH LAHMANN für die Behandlung der Tuberkulose eine vegetarische Ernährung unter Bevorzugung von Gemüsen und Obst. HINDHEDE berichtete über gute Erfolge vorwiegend vegetarischer Ernährung durch ROLLIER, CARTON, STRANDGAARD in der Schweiz und in Dänemark. Die von SAUERBRUCH, HERRMANNSDORFER und GERSON angegebene Diät zur Tuberkulosebehandlung zielt zwar hauptsächlich darauf hin, durch eine Änderung des Blutchemismus auf den Verlauf der Tuberkulose zu wirken. Nach BOMMER, PFANNENSTIEL u. a. scheint jedoch der hohe Gehalt an Vitaminen die Heilwirkung maßgeblich mitzubedingen.

Vom Vitamin B_1 ist auf Grund klinischer Erfahrung bekannt geworden, daß seine vermehrte Zufuhr bei Patienten mit tuberkulösem Pneumothorax zu einem wesentlich günstigeren Heilungsverlauf führt [STEPP (2)].

In neuerer Zeit ist in der Vitamintherapie akuter Infektionen ganz besonders das Vitamin C in den Vordergrund getreten. Ausgehend von ihren Beobachtungen, daß besondere Darmbakterien — Paratyphus B-Bacillen und bestimmte Colirassen — über die Eigenschaft verfügen, das Vitamin C zu zerstören, haben STEPP und SCHROEDER dann die *Lehre vom Mehrverbrauch der Vitamine während einer Infektionskrankheit* entwickelt. Die Untersuchungen von SCHROEDER haben für den C-Faktor den ersten experimentellen Beweis für den Mehrverbrauch während einer Infektionskrankheit erbracht. SCHROEDER (1) konnte am Beispiel der Pneumonie nachweisen, daß während des Fiebers von der im Überschuß gegebenen Askorbinsäure nichts im Harn erscheint. Sie wird offenbar vom kranken Körper zurückgehalten und verbraucht. Erst nach Entfieberung und in der Rekonvaleszenz wird überschüssige Askorbinsäure wieder wie auch beim Gesunden ausgeschieden. HARDE und Mitarbeiter haben über gleiche Beobachtungen berichtet. Bei verschiedenen Formen akuter und chronischer Entzündungen und chirurgischer Infektionen, wie z. B. Mastitis, Osteomyelitis, Kniegelenkstuberkulose haben LAUBER, BERSIN und NAFZIGER den vermehrten Bedarf an Vitamin C nachgewiesen.

GANDER und NIEDERBERGER haben auf diesen Erwägungen unter fortlaufender klinischer Beobachtung des Vitamin-C-Defizits eine Behandlungsmethode der croupösen Pneumonie aufgebaut. Aus ganz anderen theoretischen Überlegungen, nämlich auf Grund der Anschauung von der Pneumonie als allergischer Erkrankung, kommt auch HOCHWALD zu einer Empfehlung der Vitamin-C-Behandlung in den frühesten Stadien der Pneumonie. HOCHWALD versuchte auch eine Vitamin-C-Behandlung bei anderen allergischen Krankheiten, wie z. B. Heuschnupfen und Asthma bronchiale (EPSTEIN).

B. Tierexperimentelle Untersuchungen.

1. Beeinflussung experimenteller Infektionen durch Vitaminzufuhr.

Im *Infektionsversuch* an vitaminarm ernährten Ratten und Mäusen prüften EICHHOLZ und KREITMAIR die therapeutische Wirkung verschiedener Vitamine. Es gelang ihnen, durch Zufütterung der Vitamine B und D die geschwächte Widerstandsfähigkeit der Versuchstiere wieder zur Norm zurückzuführen. Dabei wurde die höchste Widerstandskraft erreicht, wenn B + D zusammen gegeben wurden.

Eine Verstärkung der Abwehrkraft gegen Infektionserreger haben v. EULER, SÖDER und MALMBERG beim Ausbruch einer Stallseuche unter seinen für Vitaminversuche vorbereiteten Ratten beobachtet. Die mit Carotin gefütterten Versuchstiere blieben größtenteils von der Pasteurellainfektion verschont, während die Vitamin-A-frei ernährten Kontrolltiere dieses Versuches erkrankten und starben.

Bei ihren Versuchen mit rachitogener Kost verloren GYÖRGY, JENKE und POPOVICIU einen großen Teil ihrer rachitischen Tiere, während die mit D gefütterten Tiere die Infektion überlebten. Sie sprachen deshalb dem Vitamin D eine resistenzsteigernde Wirkung zu. Im gleichen Sinne berichteten ROBERTSON und ROSS über eine Resistenzsteigerung durch den Faktor D gegen eine Rattentyphusinfektion.

LAUBER (1) hat die Frage einer Beeinflussung akuter Infektionen durch Vitamine ebenfalls im Tierversuch untersucht. Bei Vorbehandlung weißer Mäuse mit Vitamin A durch subcutane Injektionen in therapeutischen und höheren Dosen konnte er eine deutliche Erhöhung der Widerstandskraft gegen tödliche Staphylo-, Strepto- und Pneumokokkeninfektionen feststellen. Auch bei Vorbehandlung mit dem antirachitischen Faktor war eine günstige Wirkung zu sehen. Die Vitamine B und C in Form von Bierhefe und Citronensaft versagten. Bei bereits ausgebrochener Infektion war lediglich in einem geringen Teil ein Erfolg durch Vitamin-A-Gaben zu verzeichnen. LAUBER nimmt unter Berufung auf die Ergebnisse der Untersuchungen PFANNENSTIELS (2) und HOLSENS eine Steigerung der Abwehrkräfte gegen die Infektionserreger an und spricht den Vitaminen eine große Bedeutung auch für die Therapie menschlicher Infektionen zu.

In Fortsetzung seiner Untersuchungen hat LAUBER (6) neuerdings mit niedrigen und mittleren Dosen Vogan die intraperitoneale Streptokokkeninfektion der weißen Maus erfolgreich behandeln können. Vitamin B_1 (Betaxin) war wirkungslos. Intravenös gegebenes Vitamin C (Cebion) stand der therapeutischen Wirkung peroral gegebenen Vogans nur wenig nach.

Versuche, die durch Vitamin-A-Mangel hervorgerufene Resistenzschädigung bei Ratten durch Zugabe des A-Faktors in Form von Vogan wieder auszugleichen, hat OELRICHS unternommen. Diese Ergänzung brachte zwar einen deutlichen Ausgleich der Resistenzverminderung im Infektionsversuch mit Rotlaufbacillen, erwies sich aber als nicht ausreichend. OELRICHS vermutet daher, daß die Beziehungen des A-Vitamins zum Infektionsablauf keine direkten darstellen.

Durch Zulage jedes einzelnen der übrigen in der betreffenden Vitaminmangeldiät fehlenden Faktoren (D, B_1, C) konnte die Verminderung der Abwehrkraft gegen eine Infektion mit Rotlaufbacillen, Pneumokokken oder Breslaubakterien mehr oder weniger wieder aufgehoben werden, oft aber doch nicht völlig ausgeglichen werden, weil entweder das Stadium der Avitaminose schon zu weit fortgeschritten war und sekundäre Schädigungen eingetreten waren oder aber die künstlich zugeführten Vitaminmengen vielleicht zwar gerade ausreichten, das Defizit zu decken, darüber hinaus aber keine Wirkung auf die darniederliegende Abwehrkraft — die als funktionelle Störung infolge Vitaminmangels angesehen wird — mehr entfalten konnten.

Auch eine tägliche Zugabe von Citronensaft, in dem v. EULER einen besonderen Nahrungsfaktor J vermutet, vermag nach OELRICHS die verminderte Widerstandsfähigkeit der vitaminfrei ernährten Versuchstiere gegen Breslaubacillen, Pneumokokken usw. allein nicht auszugleichen. Dagegen war jedoch eine auffallende Verbesserung der Infektionsabwehr zu beobachten, wenn außer den in dem Mangelfutter fehlenden Faktoren A und D gleichzeitig noch Citronensaft mit zugegeben wurde. Diese Kombination wirkte überraschend günstiger als jeder Faktor allein.

Die experimentelle Tuberkulose des Kaninchens und Meerschweinchens ist verschiedentlich zur Prüfung der „antiinfektiösen" Wirkung von Vitaminen herangezogen worden. PFANNENSTIEL und SCHARLAU (1, 2) gelang es, durch eine kombinierte Zufütterung großer Gaben der Vitamine B und D in Form von Trockenhefe und Vigantol die Ausbreitung einer experimentellen Lungentuberkulose beim Kaninchen zu beeinflussen. Durch *alleinige* Verabreichung der Vitamine A, B oder D konnte kein Heilerfolg erzielt werden. Vitamin A- + B-Zugaben verhinderten bei nicht spezifisch vorbehandelten Kaninchen die Aussaat der Tuberkuloseinfektion von den Lungen in andere Organe (Niere, Milz usw.). Die besten therapeutischen Wirkungen wurden durch die Kombination der Vitamine D und B erzielt. Es wäre zu wünschen, daß diese Schlußfolgerungen durch weitere experimentelle Untersuchungen gestützt würden. Beobachtungen am Menschen liegen nicht vor, weil mit der Verabreichung der notwendigen großen Vitamin-D-Mengen auch die Gefahr hypervitaminotischer Schädigungen gegeben ist [PFANNENSTIEL (6)].

Die Beeinflussung der tuberkulösen Erkrankungen durch Vitaminmangel und durch einen Ausgleich mittels Vitaminzulagen wurde von einer Reihe von Forschern im Tierversuch untersucht (HAGEDORN, BASU, LEICHTENTRITT, STADLER und LARISCH). Wenn auch die Versuchstiere durch einzelne Vitamingaben nicht gerettet werden konnten, so wurde doch der Ablauf der Erkrankung durch eine Resistenzerhöhung der Versuchstiere gegen die Tuberkelbacillen im günstigen Sinne beeinflußt. Nach STADLER und LARISCH soll besonders Vitamin C günstig wirken und für die Umstimmung des Körpers bzw. der Zelle von Bedeutung sein.

Die experimentellen Staphylomykosen konnten PFANNENSTIEL (4) und SCHARLAU (1, 3) in gleicher Weise wie die Tuberkuloseinfektion der Kaninchen am besten wiederum durch eine Kombination der Vitamine D und B beeinflussen. Während die Kontrolltiere schwere Ulcerationen aufwiesen, entwickelten sich bei den mit der Vitaminkombination gefütterten und gleichzeitig immunisierten Versuchstieren nur kleine abgekapselte Abscesse. Diese Versuche zeigten außerdem, daß eine *deutliche Verstärkung des Impfschutzes,* d. h. also *der spezifischen Antikörperbildung,* im Tierversuch *durch eine vermehrte Vitaminzufuhr* möglich ist.

2. Beeinflussung einzelner Abwehrfunktionen des tierischen Organismus.

Aus älteren klinischen Beobachtungen ist zwar der *Einfluß* jahreszeitlich verschiedener Zusammensetzung *der Nahrung auf die allgemeine Widerstandskraft* des Organismus gegen Infektionserreger bekannt, jedoch liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor, durch die eine Klärung der Frage versucht wird, *welche Abwehrfunktionen* des tierischen oder menschlichen Organismus in erster Linie *beeinflußt* werden.

a) Komplement und Alexin: Die *Komplementfunktion* des Serums scheint viel weniger als die antitoxischen, bactericiden und anderen Kräfte, welche in erster Linie für die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegen die Lebensäußerungen der Infektionserreger maßgebend sind, von den Einflüssen der Ernährung und ihres Vitamingehaltes abhängig zu sein.

Nach neueren Vorstellungen über das Komplement ist darunter nicht eine eigentliche chemische faßbare Substanz zu verstehen, sondern vielmehr eine Zustandsform des Serums [PFANNENSTIEL (2)], die erst die sichtbaren Erscheinungen bestimmter Antigen-Antikörperreaktionen ermöglicht. Dieser Zustand ist auch nur in besonderen pathologischen Fällen Veränderungen unterworfen. Nach VEIL und BUCHHOLZ sinkt der Normaltiter des Komplementes bei der rheumatischen Infektion. PAUL und PÉLY beobachteten einen Komplementschwund bei den allergischen Krankheiten.

Eine calorisch unterwertige Nahrung vermindert zwar das Komplement (ANDERSON und FRASER), jedoch nur wenig. Bei Meerschweinchen, die Vitamin-A-frei ernährt wurden, war die Komplementfunktion gegenüber den mit Vitamin-A- oder Carotinzulagen gefütterten Kontrolltieren nur wenig herabgesetzt (SIMOLA). Vitamin-C-Mangel soll bei Meerschweinchen keinen Einfluß auf das Komplement ausüben. Nach ARMENTANO und BENTSATH bringt eine länger dauernde Behandlung mit Vitamin-C ebenfalls keine Änderung des Komplementgehaltes des Blutes hervor. Auch zwischen normal und D-avitaminotisch ernährten Ratten konnte HEINICKE keinen Unterschied bezüglich ihrer Komplementfunktion feststellen. GREENE sah bei avitaminotisch gehaltenen Kaninchen keine Unterschiede gegenüber den Komplementwerten normal ernährter Tiere.

Eine Beeinflussung des *Alexingehaltes* wurde von SIMOLA und BRUNIUS beobachtet. Sie fanden einen leichten Abfall des Alexins im Stadium der C-Avitaminose. HARDE und THOMSON sahen einen Anstieg des Alexingehaltes im Blut von Kaninchen nach Zufütterung von Vitamin C. Bemerkenswert ist

weiterhin ihre Beobachtung, daß diejenigen Tiere, bei denen sie einen niedrigen Alexingehalt festgestellt hatten, auch einen proportional niedrigen Gehalt an Vitamin C in den Nebennieren aufwiesen (s. Abschnitt III).

b) Serumbactericidie: Leichtentritt und Zielaskowski beobachteten, daß die normaliter nachweisbare *trypanocide Kraft des Serums,* die bei Säuglingen mit keratomalazischen Erscheinungen sowie mit Moeller-Barlowscher Krankheit völlig fehlte, bei Zufuhr von Citronensaft wiederkehrte.

Aus Tierversuchen ist bekannt, daß gerade die *Serumbactericidie* den verschiedenartigen Fütterungseinflüssen unterliegt. Einseitig mit Hafer gefütterte Kaninchen zeigten eine Verschlechterung ihrer Serumbactericidie [Pfannenstiel (2)]. Grünfutter, insbesondere Rübenfutter, verbesserte die bactericide Kraft des Serums in einzelnen Fällen sogar beträchtlich. Bei Fütterung gekochter Kartoffeln war die Steigerung weniger deutlich. Nach Pfannenstiel (2) scheinen hierbei Veränderungen im Lipoidgleichgewicht und im Mineralstoffwechsel der Tiere eine Rolle zu spielen (vgl. auch Rix und Peitmann, Rix und Ehrhardt). Ölfütterung, mit der bei Verabreichung fettlöslicher Vitamine zu rechnen ist, beeinflußt nach K. Holm die Blutbactericidie nicht nennenswert. Es macht sich jedoch ein Ausbleiben der Staphylokokkenhämolyse in den zum Wrightschen Versuch verwendeten capillaren Blutkammern bemerkbar, welche K. Holm durch eine die Hämolyse hemmende Eigenschaft des Blutes der mit Fett übermäßig gefütterten Kaninchen erklärt.

Der Einfluß der Vitamine auf die Serumbactericidie geht aus Pfannenstiels (2) Untersuchungen über die typhusfeindliche Kraft des Serums von Kaninchen hervor, die verschiedene Vitaminzulagen zum gewöhnlichen Stallfutter erhielten. Während geringe Zulagen *einzelner* Vitamine in Form von Hefe oder Citronensaft oder Lebertran keinen Einfluß auf die Bactericidie des Serums gegen Typhusbacillen zeigten, wirkten große Dosen von Lebertran sowie ein Vitamin-B-Konzentrat und auch bestrahltes Ergosterin (bis zu 2 Tropfen einer 1%igen Lösung) im Sinne einer Steigerung der Serumbactericidie Die stärkste und am längsten anhaltende Einwirkung auf diese Kräfte wurde wiederum durch Vitaminkombinationen (A und B, B und D) hervorgerufen.

c) Blutbactericidie: Zur Beurteilung der Reaktionsweise des Organismus gegen die verschiedenen physikalischen und chemischen Reize ist die Bestimmung der *bactericiden Kraft des Vollblutes* nach der Methode von Sir A. E. Wright noch besser geeignet als Bestimmungen der Serumbactericidie [Pfannenstiel (10)].

Sowohl häufige Aderlässe als auch die zur Fiebertherapie und zur Reizkörpertherapie angewandten Stoffe bewirken eine Erhöhung der bactericiden Kraft des Blutes im Weichardtschen Sinne einer unspezifischen *Leistungssteigerung.* Die Erhöhung ist aber meist nur eine vorübergehende, weil die eingeführten Therapeutica im Körper in wirkungslosere Verbindungen umgesetzt oder durch die Nieren wieder ausgeschieden werden. Eine langanhaltende Bactericidiesteigerung läßt sich nur durch solche Stoffe hervorrufen, die entweder schwer wieder ausgeschieden werden oder die vom Körper in wirksamer Form gespeichert werden können. Inwieweit durch die Ernährung und insbesondere durch eine Vitaminzufuhr eine derartige langandauernde Bactericidieerhöhung

hervorgerufen werden kann, haben die Untersuchungen von HANKE, HOLSEN, JUSATZ gezeigt.

WRIGHT hat durch die Einführung des „Bactericiden-Index", d. h. des Quotienten aus Koloniezahl der Kontrollplatten und derjenigen der Blutkammern, eine quantitative Auswertung der einzelnen Untersuchungen ermöglicht und die Methode der Bactericidiebestimmung unabhängig von den individuellen Verschiedenheiten der zu den einzelnen Versuchen gebrauchten Bakterienstämme gemacht. Durch langandauernde einseitig vitaminarme Fütterung mit einem im Autoklaven bei 120° erhitzten sog. „Mangelfutter" gelingt es — wie JUSATZ (11) zeigen konnte — nach einer gewissen Zeit, den Indexwert auf nahezu gleich 1 herabzusetzen, d. h. es wachsen ebensoviel Kolonien in den Blutkammern wie auf den Agarplatten. Die bactericide Fähigkeit ist also erloschen. Gleichzeitig damit ist eine Herabsetzung der Fermentreaktionen zu beobachten. In früheren Versuchen hat JUSATZ (1) nachweisen können, daß die Aktivität des Blutes, Wasserstoffsuperoxyd zu spalten, wesentlich eingeschränkt ist. K. HOLM fand die lipolytische Aktivität ebenfalls bei den auf diese Art und Weise gefütterten Tieren stark herabgesetzt.

Einzelne Zulagen reiner Vitaminpräparate zu einem derartigen „Mangelfutter" beeinflussen die stark geschwächte bactericide Kraft dieser Tiere in ganz verschiedener Weise. W. HANKE hat nachgewiesen, daß Vitamin A in Form von täglichen Voganzulagen in kleinen oder großen Dosen — selbst bis zu 40000 Ratteneinheiten täglich — auch nach längerer Zufuhr (23 Tage) *keine* Erhöhung des bactericiden Index bedingt. Dagegen kommt dem antirachitischen Vitamin D eine ausgesprochen bactericidiesteigernde Wirkung zu, wenn es in kleinen Dosen zugeführt wird [HOLSEN, JUSATZ (11)]. Bei fortgesetzter Zuführung großer Vitamin-D-Mengen bricht bald eine allgemeine Vitamin-D-Vergiftung aus, als deren wichtigstes Symptom der erstmalig von PFANNENSTIEL (1) beobachtete schnelle Gewichtssturz anzusehen ist. Sehr früh kommt es dabei auch zu einer Schädigung der Abwehrkraft des Blutes, als deren Ausdruck das früh einsetzende Absinken der Serum- und der Blutbactericidie von PFANNENSTIEL (2), HOLSEN, JUSATZ (11) beobachtet wurde. Gleichzeitige Zufütterung der in der Trockenhefe vorhandenen Vitamin-B-Faktoren verzögert nicht nur den Ausbruch der D-Hypervitaminose, sondern verstärkt auch die keimfeindliche Kraft des Blutes (HOLSEN).

Die zur Gruppe der wasserlöslichen B-Vitamine zählenden Faktoren sind noch nicht einzeln geprüft worden, teils weil reine Präparate noch nicht vorliegen, teils weil sie ihre volle Wirksamkeit im Stoffwechsel nur entfalten, wenn sie *zusammen* wirken können. Aus diesen Gründen sind bisher nur Untersuchungen mit dem gesamten, in der Hefe vorhandenen Vitamin-B-Komplex angestellt worden. Aber auch hier machten sich Schwierigkeiten, z. B. der Futterzuführung, bemerkbar, die noch keine endgültige Beurteilung der Wirkung der B-Faktoren auf Immunitätsvorgänge gestatten. HOLSEN verabreichte seinen Versuchstieren (Kaninchen) bis zu 15 g Trockenhefe täglich, ohne einen Einfluß auf den bactericiden Index im Blut feststellen zu können. Eine Nachprüfung durch JUSATZ (11) ergab ebenfalls keinerlei Wirkung einer 14tägigen Hefekur auf die Blutbactericidie bei Kaninchen. Es bedarf jedoch weiterer Untersuchungen, ob die inzwischen rein dargestellten Vitamine B_1 und B_2 (Lactoflavin) ebenfalls ohne Einwirkung auf die Abwehrkräfte des tierischen Organismus sind.

Das wasserlösliche antiskorbutische Vitamin C wirkt in ganz anderer Weise auf die als Maß für die im Tierkörper vorhandene natürliche Abwehrkraft zur Untersuchung herangezogene Blutbactericidie. Es unterscheidet sich von den bisher genannten Vitaminen dadurch, daß viel größere Mengen zur Heilung der spezifischen Ausfallserscheinungen bei C-Mangel (Skorbut, Moeller-Barlowsche Krankheit) notwendig sind als etwa Vitamin D bei Rachitis. Außerdem sind noch keine Überdosierungserscheinungen beobachtet worden. Wahrscheinlich tritt eine C-Hypervitaminose deshalb nicht ein, weil der C-Faktor vom Körper sehr schnell wieder ausgeschieden werden kann, wenn dieser schon über Vitamin C verfügt. Nach Stepp und Schroeder kann es bereits 2 Stunden nach der Einnahme wieder im Harn nachgewiesen werden.

Diese Feststellungen sind für die Beurteilung der Wirkungsweise des Vitamins C auf den Immunitätszustand von grundsätzlicher Bedeutung. Sowohl perorale wie parenterale Gaben von Vitamin C (insgesamt bis 400 mg in 6 Tagen) ließen nämlich zunächst den bactericiden Index bei *vitamin-C-frei ernährten Kaninchen* unverändert, wenn die Bactericidiebestimmung an dem der letzten Vitamin-C-Gabe folgenden Tage vorgenommen wurde. In Zusammenhang mit der Feststellung einer schnellen Ausscheidung der l-Askorbinsäure aus dem Tierkörper konnte in diesem Falle angenommen werden, daß die Vitaminwirkung bereits wieder abgeklungen sei. Wurde die Bestimmung des bactericiden Index bereits 4 Stunden nach der intravenösen Injektion der Askorbinsäure vorgenommen, dann war stets ein Anstieg der staphylokokkenfeindlichen Kraft im Blut nachweisbar. Die Wirkung des C-Vitamins im Körper ist also eine schnell vorübergehende und erreicht im allgemeinen ihr Maximum ähnlich dem der Chemotherapeutica Salvarsan und Germanin schon nach 4 Stunden, wie aus den Untersuchungen Pfannenstiels und Quantes über die Wirkung der genannten Stoffe auf die Serum- und Blutbactericidie hervorgeht.

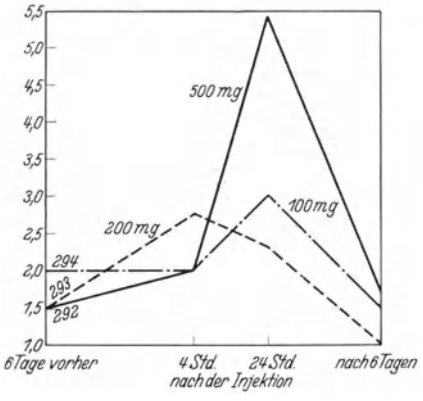


Abb. 1. Bactericidiesteigerung nach einmaliger Askorbinsäureinjektion bei Vitamin-C-frei ernährten Tieren.

Diese chemotherapeutische Wirkung des Vitamins C beruht aber nicht, wie vermutet werden könnte, auf dem Säurecharakter der l-Askorbinsäure. Denn die gleiche bactericidiesteigernde Wirkung läßt sich nämlich auch mit der neutralisierten Substanz [in Form des Natriumsalzes der l-Askorbinsäure (Chem. Fabrik Hoffmann-La Roche)] erreichen. Die Indexwerte waren bereits 4 Stunden nach Natriumaskorbinatinjektionen wiederum bei sämtlichen Vitamin-C-frei ernährten Tieren gegenüber der Bestimmung am Vortage erhöht. Die *größte* Askorbinsäuregabe von 500 mg bewirkte auch den *stärksten* und anhaltenden Anstieg des bactericiden Index von 1,5 auf 5,4 nach 24 Stunden. Bei der Bestimmung nach 4 Stunden war der Index bereits auf 2,0 angestiegen. Eine intravenöse Injektion von 200 mg führte nach 4 Stunden zu einem Ansteigen des Index von 1,5 auf 2,75. 6 Tage nach der Behandlung war der Index bei allen Tieren wieder auf den Stand vor Versuchsbeginn abgesunken (s. Abb. 1).

Bei Krankheiten, die eine Störung der Vitamin-C-Bilanz zur Folge haben, wie z. B. Entzündungen, akute und chronische Infektionen, nach Narkosen und Operationen (BERSIN, LAUBER und NAFZIGER), während der Frakturheilung (LAUBER), bei Pneumonien, aber auch Diabetes usw., dürfte auch bezüglich der Beeinflussung des Immunitätszustandes mit anderen, vom Normalen abweichenden Verhältnissen zu rechnen sein. Untersuchungen hierüber liegen noch nicht vor.

d) Antikörperbildung: Auf den Einfluß der von der Jahreszeit abhängigen Ernährung auf den Immunitätszustand wurde bereits hingewiesen. Diese Frage ist besonders für die Immunserumgewinnung von großer praktischer Bedeutung, ihr wurde deshalb schon frühzeitig besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Die ersten Untersuchungen über den *Einfluß der Ernährungsweise auf die Antikörperbildung* wurden von P. TH. MÜLLER im Jahre 1904 angestellt. G. MEISSNER und V. GARA fanden unter der Winterfütterung die Neigung zu unspezifischen Reaktionen weit häufiger als bei Sommerfütterung. Die Antikörperbildung ist im allgemeinen im Frühjahr am schlechtesten. Nach WERKMAN, SUGURO u. a. ist der Agglutinintiter dann herabgesetzt. ANDERSEN und FRASER sahen bei längerer Beobachtung des Antikörperbildungsvermögens von Schafen im April gegenüber den Bestimmungen in den Wintermonaten einen Anstieg der Antikörper im Serum. Auch der Eiweißgehalt des Futters hat nach FORSSBERG Einfluß auf die Antikörperbildung. Eine übermäßige Fettfütterung erniedrigt den Hämolysintiter. In Übereinstimmung mit diesen Befunden FORSSBERGS hat JUSATZ (11) nachgewiesen, daß auch die Antikörperbildung gegen Pferdeserum beim vitaminarm ernährten Kaninchen nach Fettzufütterung erheblich eingeschränkt ist.

Bei allen derartigen Fütterungsversuchen müssen aber besonders die jahreszeitlichen Schwankungen des Vitamingehaltes der Nahrung berücksichtigt werden. Im Spätwinter oder Frühjahr (Februar-März) erreicht der Antikörpertiter im Serum der mit gewöhnlichem Winterfutter (Weizenkleie, Hafer und Heu) ernährten Tiere nur ausnahmsweise einen befriedigenden Wert. Wenn das Winterfutter nun noch seines Vitamingehaltes beraubt wird („Mangelfutter"), etwa durch einstündige Behandlung im Autoklaven bei 120°, dann zeigt sich das Antikörperbildungsvermögen noch weiter eingeschränkt. Eine spezifische Immunisierung gelingt bei diesen „Mangelfuttertieren" nur sehr unvollkommen.

Aus diesem Grunde lassen sich bei derartig vorbehandelten Versuchstieren Vitaminwirkungen auf die Ausbildung einer spezifischen Immunität besser beobachten als im Infektions- oder Schutzversuch, wie es V. EULER versucht hat. Bei spontanem Ausbruch einer Pasteurellainfektion erkrankten und starben die Vitamin-A-frei ernährten Kontrolltiere, während die mit Carotin gefütterten Tiere eine erhöhte Resistenz zeigten. Trotzdem war in ihrem Blut *keine* vermehrte Antikörperbildung nachzuweisen. Ebenso konnte KOLLATH durch Vitamin-A-Zufuhr keinen Einfluß auf die Bildung von Agglutininen und Vibriolysinen gegen El-Tor-Vibrionen feststellen. Die Zulage des reinen krystallisierten Vitamins B_1 zu einer Mindestdiät rief ebenfalls keine oder nur eine ganz geringe Antikörperbildung gegen El-Tor-Vibrionen hervor (KOLLATH).

Der Widerspruch zwischen der behaupteten „antiinfektiösen" Wirkung des Vitamins A und die angeführten Beobachtungen veranlaßte JUSATZ (11), die

Wirkung verschiedener einzeln gegebener Vitaminfaktoren auf die Ausbildung einer spezifischen Immunität bei „Mangelfuttertieren" zu prüfen. Die Kaninchen wurden mit normalem Pferdeserum nach dem von MANTEUFEL und BEGER angegebenen Verfahren immunisiert und die Bildung der Präcipitine am 7. und 10. bzw. 12. Tage nach Beendigung der Antigeninjektionen durch die UHLENHUTHsche Präcipitationsreaktion beobachtet, da nach den Angaben von JÖRGENSEN und MADSEN der Höhepunkt der Antikörperbildung zwischen dem 7. und 13. Tage liegt.

Ein Versuch mit 10 Tieren, die vor und während der Immunisierung in 13 Tagen bzw. 23 Tagen insgesamt je 12,5 ccm Vogan (Merck) als Vitamin-A-Konzentrat peroral erhalten hatten, zeigte, daß bei keinem Tier der Antikörpertiter höher war als im Serum der gleichzeitig immunisierten, normal gefütterten Kontrolltiere. Gegen diesen Versuch könnte jedoch der Einwand erhoben werden, daß die mit der Vitamin-A (Vogan)- Zufuhr gleichzeitig zwangsläufig den Tieren einverleibten Ölmengen auf die Antikörperbildung hemmend eingewirkt haben. Denn in einem Kontrollversuch mit Verabreichung gleich großer Mengen reinen vitaminfreien Sesamöls (Merck) vor und während der Immunisierung wurde eine starke Hemmung der Antikörperbildung gefunden. Von 4 Tieren zeigten 2 Kaninchen erst am 10. Tage eine schwache Präcipitationsreaktion (1 : 500 schwach + bzw. 1 : 5000 schwach +); die anderen beiden Tiere wiesen noch nicht einmal bei einer geringen Antigenverdünnung von 1 : 500 eine positive Präcipitationsreaktion auf. Es ist jedoch nicht möglich gewesen, den Tieren auf andere Weise als in Öl gelöst ein Vitamin-A-Konzentrat zu verabreichen.

Bei peroraler Anwendung des Vitamins D stören die als Lösungsmittel dienenden Sesamölmengen nicht, wenn ein hochkonzentriertes Vitamin-D-Präparat, nämlich eine 1%ige Lösung bestrahlten Ergosterins, gegeben wird. Es ist vielmehr anzunehmen, daß die Zugabe von täglich einem oder 2 Tropfen des öligen Lösungsmittels keinen hemmenden Einfluß auf die Antikörperbildung ausübt. Zur Abschwächung der Überdosierungsgefahr wurde außerdem gleichzeitig noch der antagonistisch wirkende Vitamin-B-Komplex in Form von Trockenhefe verabfolgt. Trotzdem war bei allen Tieren die Antikörperbildung sehr schwach. Kein Tier hatte einen höheren Titerwert im Serum aufzuweisen als die in der gleichen Jahreszeit (Januar) immunisierten normalgefütterten Kontrolltiere. Vitamin D übt daher, in kleinen Dosen verabreicht, keinen Einfluß auf die Ausbildung einer spezifischen Immunität gegen artfremdes Eiweiß aus.

Mit dem bei Überdosierung des D-Faktors eintretenden Schwund der keimfeindlichen Kraft des Blutes kommt es nach älteren Beobachtungen von JUSATZ (2) auch zu einer Herabsetzung der antikörperbildenden Fähigkeit des durch Vitamin D vergifteten Organismus. Im Stadium der D-Hypervitaminose vertragen die Tiere die sonst unschädliche Immunisierung mit kleinen Mengen normalen Pferdeserums nicht mehr. Über die Hälfte der hypervitaminotischen Tiere ging schon während der Immunisierung ein. Bei den überlebenden Kaninchen war die Antikörperbildung stark abgeschwächt. Die Präcipitationsreaktion trat verzögert auf, erst nach 20 Min. war eine schwache Ringbildung zu beobachten. Als höchster Titerwert wurde am 13. Tage nach der letzten Injektion bei 3 Tieren 1 : 3000 festgestellt, er erreichte damit nur etwa den 10. Teil des

Titers im Serum der normal ernährten Kontrolltiere, die Werte bis 1 : 30000 aufwiesen.

Untersuchungen über die Wirkung der einzelnen Faktoren der Vitamin-B-Gruppe auf die Antikörperbildung waren bisher infolge Fehlens reiner Präparate noch nicht möglich. Es wurden deshalb Versuche mit dem in der Hefe enthaltenen B-Komplex angestellt. Eine mehrwöchige Zufütterung von Trockenhefe (Levurinose Blaes), welche Jusatz (11) vornahm, hatte keinerlei Einfluß auf die Ausbildung der spezifischen Immunität gegen Pferdeserum. Der Durchschnittswert des Titers dieser Tiere war mit 1 : 5000 von derselben Größenordnung wie derjenige der Kontrolltiere. Lediglich das Immunserum eines mit Hefe gefütterten Versuchstieres wies noch mit einer Antigenverdünnung von 1 : 15000 eine Ringbildung auf. Ein vollkommen anderes Verhalten weist dagegen die Antikörperbildung unter der Einwirkung des zweiten, ebenfalls zuerst von Jusatz (11) geprüften wasserlöslichen Faktors, des antiskorbutischen Vitamins C auf. Wenn Kaninchen, die einen Monat lang nur mit „Mangelfutter" gefüttert worden waren und keinerlei C-haltige Zulagen wie Rüben oder Heu erhalten hatten, während der Immunisierungsperiode *vor jeder* Seruminjektion mit einer intravenösen Gabe von Vitamin C und außerdem noch mit einer solchen nochmals *nach* der letzten Antigenzuführung behandelt werden, dann verhalten sich diese Tiere in ihrem Antikörperbildungsvermögen wie normal gefütterte, immunisierte Kaninchen. Ihre Fähigkeit, Präcipitine gegen Pferdeserum zu bilden, war sogar hundertfach stärker ausgebildet als bei den gleichzeitig immunisierten und vitamin-C-frei gehaltenen „Mangelfuttertieren" (Abb. 2). Das Serum dieser Tiere wies einen Titer von 1 : 100000 auf, während dasjenige der Mangelfuttertiere nur einen Titer von 1 : 1000 besaß. Auch bei normal ernährten Kaninchen konnte durch intravenöse Behandlung mit Vitamin C der Antikörpertiter im Serum beträchtlich gesteigert werden, nach einer im Abstand von 1—2 Monaten wiederholten Immunisierung und nochmaligen Vitamin-C-Injektion in einzelnen Fällen sogar bis auf 1 : 200000.

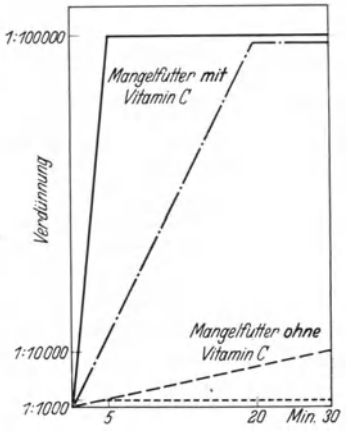


Abb. 2. Steigerung der Antikörperbildung durch gleichzeitige intravenöse Askorbinsäuregaben bei vitaminarm ernährten Kaninchen („Mangelfuttertiere").

Ob auch eine perorale Darreichung des Vitamin C auf den Immunitätszustand normaler oder C-avitaminotischer Tiere Einfluß nimmt, wurde vom Verfasser nicht geprüft, weil hierzu viel größere Vitaminmengen zur Verfügung stehen müssen. Die schnelle Ausscheidung der Askorbinsäure durch den Organismus, dessen Vitamin-C-Depots noch nicht völlig erschöpft sind, muß allerdings auch bei parenteraler Anwendung berücksichtigt werden, denn nach den Versuchen von Bersin, Köster und Jusatz ist parenteral eingeführte Askorbinsäure beim Kaninchen bereits 3 Min. nach der Injektion nicht mehr im Blute nachzuweisen. Es mag dahingestellt bleiben, ob bei der wahrscheinlich rasch eintretenden Umwandlung der l-Askorbinsäure zur Dehydroaskorbinsäure die Vitamineigenschaft im Blut und in den Geweben noch erhalten bleibt, wie Fox

und Levy meinen, oder schon verloren geht. Aus diesem Grund mußte eine Versuchsanordnung gewählt werden, durch welche eine Beeinflussung der Antikörperbildung bei der Immunisierung mit Pferdeserum mit größter Wahrscheinlichkeit zu erwarten war. Die Injektion des Pferdeserums erfolgt daher in den meisten Fällen sofort, höchstens 2 Min. später, in dieselbe Randvene, in welche 100 mg l-Askorbinsäure in 1 ccm Aq. dest. gelöst injiziert worden waren. Die zeitliche Aufeinanderfolge der Injektionen von Vitamin und Antigen scheint nicht ohne Bedeutung für die Reizwirkung der Askorbinsäure auf die Antikörperbildung zu sein.

e) Antitoxische Immunität: Wie weit die speziell gegen die Toxine von Bakterien gerichtete Widerstandsfähigkeit des Tierkörpers ebenfalls den Einflüssen der verschiedenen Vitaminfaktoren unterliegt, ist bisher noch wenig Gegenstand der Forschung gewesen. Eine Herabsetzung der Resistenz gegen das Toxin des B. Welchii durch Vitamin B-Mangel im Sinne eines spezifischen Einflusses ist nach den Untersuchungen von Rose und Mitarbeitern nicht gegeben.

Das Verhalten der antitoxischen Immunität nach Vitaminfütterung hat Chin Kuk Choun im Tierversuch am Meerschweinchen durch Bestimmung der Dosis necroticans minima untersucht. Die kombinierte Zufütterung der Vitamine A, D (Butterfett, Lebertran) und B (Weizenkleie, Hefe) führte zum Teil auch in Verbindung mit Höhensonnenbestrahlung zu einer deutlichen Steigerung der Immunität gegen das Diphtherietoxin. Diese Befunde wurden von Ed. Meier bei Anwendung der gleichen Versuchsanordnung bestätigt.

Über eine Beeinflussung der Immunität gegen das Diphtherietoxin durch Vitamine beim Menschen ist von König und Sebesta berichtet worden. Sie bestimmten den Diphtherie-Antitoxintiter im Serum von 13 Kindern, die zur Zeit der Untersuchung an keiner akuten Krankheit litten, vor und nach Verabreichung von je 20000 USA.-Einheiten Vitamin A (Halivitan — Richter) an 5 aufeinander folgenden Tagen. Bei 4 Kindern konnte eine Steigerung des Antitoxingehaltes auf das 2—3fache festgestellt werden, bei den übrigen blieb er unbeeinflußt.

Andererseits vermag Vitamin C eine künstlich gesetzte Diphtherieintoxikation beim Meerschweinchen im günstigen Sinne zu beeinflussen (Zwemer und Jungeblut, v. Jeney, v. Gagyi und Baranyai, Polonyi). Auch die Conjunctivaldiphtherie zeigte bei Meerschweinchen, die Vitamin-C-Zulagen erhalten hatten, eine mildere Form gegenüber normal oder avitaminotisch ernährten Tieren (Bock-Grossmann). Diese Versuche ließen sich jedoch nicht auf den Menschen übertragen. Widenbauer und Saretz versuchten eine Umstimmung schickpositiv reagierender Menschen durch perorale Vitamin-C-Zufuhr im Sinne einer Inaktivierung des Toxins herbeizuführen. Dies gelang wahrscheinlich aus dem Grund nicht, weil die gegen das Diphtherietoxin gerichtete inaktivierende oder neutralisierende Wirkung der Askorbinsäure, die in vitro von Harde und Philippe gefunden wurde, nicht in der Haut, sondern vielmehr nur in Vitamin-C-reichen Organen, wie z. B. den Nebennieren, vor sich geht, die überdies für die Ausbildung des Immunitätszustandes von großer Bedeutung sind (s. Abschnitt III).

f) Allergische Reaktionen: Auch die Empfindlichkeit der Versuchstiere gegen den anaphylaktischen Shock zeigt eine jahreszeitliche Abhängigkeit und ist im

Winter nach RUSZNYAK am höchsten. Über die Abhängigkeit des Auftretens eines anaphylaktischen Shocks von der Vitaminzufuhr beim Meerschweinchen berichtete ZOLOG, der Vitamin-C-frei ernährte Tiere weniger empfindlich für eine Shockauslösung fand. Nach klinischen Beobachtungen, über die LEMKE berichtete, kommt es bei mit Diphtherieheilserum gespritzten Kindern, die während der Sensibilisierungsperiode reichlich Vitamin C peroral erhalten hatten, auffällig selten zum Auftreten der Serumkrankheit. Es gelang HOCHWALD, die antianaphylaktische Wirkung des Vitamin C im Tierversuch nachzuweisen. Wurden sensibilisierte Meerschweinchen kurze Zeit vor der shockauslösenden Reinjektion mit Askorbinsäureinjektionen vorbehandelt, dann traten bei etwa $^2/_3$ der behandelten Tiere keine Shocksymptome auf. HOCHWALDs Ergebnisse wurden von EPSTEIN in Prag, von LEMKE sowie von SOLOMONICA in Amerika in allen Teilen bestätigt. Nach dem letzten Autor scheint — entsprechend den älteren Versuchen von SCHWARZ und CISLAGHI — dem Vitamin C auch eine Schutzkraft zuzukommen, wenn es mit der shockauslösenden Reinjektion zusammengegeben wird. Nach SOLOMONICA stehen diese Ergebnisse keineswegs in Widerspruch mit ZOLOGs früherer Beobachtung über eine shockhemmende Wirkung Vitamin-C-freier Diät, denn das vollständige Fehlen des Vitamin C unterbindet die Antikörperbildung, so daß es infolge einer Verminderung der vitalen Zellfunktionen des Tierkörpers und nicht durch irgendwelche erhöhte Schutzwirkung zum Ausbleiben der Shocksymptome kommt.

III. Beurteilung der Vitaminwirkung auf die spezifischen und unspezifischen Abwehrvorgänge.

Nach den angegebenen Beobachtungen ist es *nicht* möglich, einen *einzigen* Vitaminfaktor für sich allein als „antiinfektiöses Vitamin" oder als einen die Immunität des Tierkörpers besonders fördernden Faktor zu bezeichnen. Am wenigsten würde nach den beschriebenen Untersuchungen einer derartige Bezeichnung dem Vitamin A gebühren, welches weder auf die Blutbactericidie noch auf die Antikörperbildung aktivierend wirkt. Vielmehr könnte vielleicht dem Vitamin C eine solche Wirkung zugesprochen werden, jedoch ist sein Einfluß auf die bactericide Kraft nur vorübergehend und nicht von anhaltender Dauer wie etwa nach Vitamin-D-Gaben. Vitamin D hingegen veranlaßt keine Verbesserung der spezifischen Antikörperbildung.

Die Beurteilung der Vitaminwirkung auf die spezifische und unspezifische Infektionsabwehr des Organismus läßt sich vielmehr nur *unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Wirkungsweise jedes einzelnen Faktors im Stoffwechsel* durchführen, um so mehr als die der Immunität zugrunde liegende Umstimmung des Körpers auch als Ausdruck einer Stoffwechseländerung gelten kann. Denn mit der eigentlichen, spezifisch gegen die Ausfallserscheinungen des Vitaminmangels gerichteten Heilkraft, die sich im biologischen Schutz- oder Heilversuch als antixerophthalmisch, antiskorbutisch, antirachitisch usw. beschreiben und messen läßt, sind stets noch bestimmte, und zwar für jeden Faktor verschiedene, aber charakteristische Wirkungen auf den Ablauf des Stoffwechsels im Tierkörper verbunden. An erster Stelle ist die durch ältere Untersuchungen von ABDERHALDEN, FREUDENBERG u. a. erkannte oxydationssteigernde Wirkung der akzessorischen Faktoren zu erwähnen.

Der Einfluß eines jeden *einzelnen* Vitamins auf den Ablauf der Immunitätsreaktionen im Organismus richtet sich nicht nur nach der im Versuch angewandten Dosis, sondern wird wesentlich mitbedingt durch die Einrichtungen des Körpers, das betreffende Vitamin zu speichern oder bei Nichtbedarf schnell wieder auszuscheiden, wie es vom Vitamin C bekannt ist. Daher gibt es auch nicht nur *reine* Avitaminosen auf der einen Seite und Hypervitaminosen andererseits, sondern es muß mit einer großen Reihe fließender Übergänge von den reinen Mangelkrankheiten über hypovitaminotische Zustände zu dem durch eine optimale Vitaminregulation bedingten normalen Verhalten des Organismus, das wir Gesundheit nennen, gerechnet werden.

Wird die Zufuhr *aller* Vitamine bei Vorhandensein der übrigen Nahrungsbestandteile auf die Dauer stark eingeschränkt oder fehlen sie in der Nahrung vollkommen, dann tritt mit der Herabsetzung des fermentativen Stoffwechsels, wie z. B. der katalatischen [JUSATZ (1, 6)] und lipolytischen (HOLM) Aktivität eine Lähmung der Widerstandskräfte des Tierkörpers auf. Außer der bekannten erhöhten Anfälligkeit gegen spontane Infektionen läßt sich der Grad der *allgemeinen Hypovitaminose*, wie die angegebenen Untersuchungen ergeben haben, *durch die Abnahme der bactericiden Kraft des Blutes und durch die Einschränkung des Vermögens der Antikörperbildung* charakterisieren.

An der *Wiedergewinnung einer normalen oder gesteigerten Abwehrkraft* sind nach den bisher vorliegenden Untersuchungen die einzelnen Vitaminfaktoren ganz verschieden stark beteiligt.

Der als „antiinfektiös" wirksam bezeichnete Faktor A veranlaßt *keine* Steigerung der spezifischen und unspezifischen Abwehrkräfte im Blute. Durch diese Feststellung wird jedoch dem Vitamin A nicht etwa jede Bedeutung bei den Heilungsvorgängen des Körpers abgesprochen. Es ist vielmehr möglich, durch eine vermehrte Zufuhr von Vitamin A, das für die Aufrechterhaltung des oxydativen Zellstoffwechsels notwendig ist, die *lokalen* Heilungsvorgänge bei der Wundheilung zu beschleunigen, wie LAUBER (2) zeigen konnte. Nach neueren Untersuchungen, in denen LAUBER (6) mit niedrigen und mittleren Dosen Vogan eine günstige Beeinflussung der intraperitonealen Streptokokkeninfektion der weißen Maus sah, scheint Vitamin A einen lokalen Schutz des Bauchfells durch Verminderung der Durchgängigkeit für Krankheitserreger zu veranlassen [PFANNENSTIEL (10)].

Fehlt Vitamin A, so kommt es zu ausgedehnten Degenerationsprozessen, nicht nur am Auge (Keratomalacie, Xerophthalmie), sondern in fast allen Epithelien des Körpers. Durch die Bildung von Plattenepithel an Stelle des ursprünglichen Originalepithels in den oberen Luftwegen, im Darmtractus, durch Verhornungsprozesse und Verstopfung der Drüsenausführungsgänge können sich Bakterien auf den Schleimhäuten einnisten und zu sekundären Infektionen führen. Andererseits werden durch eine *Überdosierung von Vitamin A* die Veränderungen im Lipoid- und Fettstoffwechsel so stark, daß es zu einer Lipoidspeicherung in den Deckepithelien und den Reticuloendothelien kommt (LAUBMANN, MOLL und Mitarbeiter). Die „antiinfektiöse" Natur des A-Faktors hängt mit diesen Veränderungen im Epithelgewebe zusammen. Sie gaben v. DRIGALSKI Veranlassung, das Vitamin A als *Epithelschutzvitamin* zu bezeichnen. Der Einfluß des A-Vitamins auf den Lipoidstoffwechsel scheint auch physiologischerweise zu bestehen. Beim Kaninchen führt eine kurzdauernde Vitamin-A-

Verabreichung zu einer Vermehrung des freien Cholesterins im Serum [JUSATZ (3, 4)]. Diese tierexperimentellen Untersuchungen wurden von LASCH sowie von WENDT auch am Menschen bestätigt. Gleichzeitig erfolgt ein Anstieg des Neutralfettgehaltes und eine Erhöhung der Blutlipasen (HOLM). Alle diese Änderungen im Stoffwechsel haben aber *keine* Beziehungen zu den Abwehrfunktionen. Das *Vitamin A* bleibt deshalb auch *ohne Wirkung auf die serologisch faßbaren Änderungen der Widerstandskraft* im Organismus.

Die Wirkungsweise des zweiten fettlöslichen Faktors, des antirachitischen Vitamins, auf den Zellstoffwechsel ist bisher noch nicht so weitgehend erforscht worden wie diejenige des Vitamin A. Seine erstmalig von PFANNENSTIEL (2) beschriebene Einwirkung auf die Abwehrfunktionen des Organismus konnte durch die angeführten Versuche von JUSATZ (11) erneut bestätigt werden. Dieses Verhalten des Vitamins D muß als spezifisch bezeichnet werden. Es ist von der Konzentration des Vitamins abhängig. Kleine und mittlere Dosen steigern die Blutbactericidie, große führen zum Erlöschen derselben. Eine Erscheinung im Stoffwechselablauf, mit der dieses Verhalten zusammenhängen könnte, ist die Veränderung des Phosphatgehaltes im Serum nach Vitamin-D-Zufuhr. Schon geringe Dosen führen zu einer Erhöhung des bei Vitamin-D-Mangel und besonders bei Rachitis erniedrigten Serumphosphates. Längerdauernde Zufuhr oder einmalige große Einzeldosen veranlassen einen sehr starken Phosphatanstieg (HEUBNER). W. HANKE konnte nachweisen, daß sich die bactericide Kraft des Blutes diesem Anstieg des Serumphosphates entgegengesetzt verhält. Möglicherweise greift die durch Mangel einerseits und durch Überdosierung des Vitamin D andererseits hervorgerufene Störung des Mineralhaushaltes im Blute und in den Geweben auch auf die Bildungsstätten der bactericiden Abwehrkörper über. In jedem Falle wird der Zustand des Blutes und des Serums *unter Vitamin-D-Wirkung* derart stark beeinflußt, daß es zu einer *nachhaltigen und langandauernden Veränderung der Blut- und Serumbactericidie* kommt, die auch noch nach Beendigung der D-Zufuhr bestehen bleibt. Offenbar vermag der Körper Vitamin D in viel stärkerem Maße zu speichern als andere Vitamine. Ein derartig verschiedenes Verhalten würde auch die Unterschiede in der Art und Weise der Beeinflussung des Immunitätszustandes durch die verschiedenen Faktoren zwanglos erklären.

Von den *wasserlöslichen Vitaminen* sollen die zur *Vitamin-B-Gruppe* gehörigen hier *unberücksichtigt* bleiben, da sie noch nicht in reiner Form untersucht worden sind. Dem wasserlöslichen antiskorbutischen Faktor, dem *Vitamin C*, muß auf Grund der vorliegenden Untersuchungen eine besondere Aufgabe bei der Abwehr von Infektionserregern im Tierkörper zugesprochen werden.

Zwar ist die durch Behandlung mit Vitamin C hervorgerufene Änderung der Blutbactericidie nur von kurzer Dauer und in den meisten Fällen bereits 24 Stunden nach der Injektion wieder abgeklungen, weil das Vitamin, wenn kein Defizit im Körper besteht, schnell wieder ausgeschieden wird. Vitamin C verhält sich also in diesem Falle wie ein chemo-therapeutisch wirksamer Reizkörper, nach dessen Injektion die Blutbactericidie ebenfalls erheblich ansteigt, um in kurzer Zeit zur Norm zurückzukehren. Eine derartige Reizwirkung findet ihre Erklärung durch das Verhalten des Vitamin C im tierischen Stoffwechsel.

Vitamin C fördert als Aktivator die verschiedensten Enzymreaktionen und wirkt infolgedessen bei vielen Stoffwechselvorgängen maßgeblich mit. Nach den

Forschungen von BERSIN und KÖSTER kommt dem Vitamin C auch eine Bedeutung im Eiweißstoffwechsel zu. In Übereinstimmung damit steht die Beobachtung von BÖGER und SCHROEDER, die als erste nach intravenösen Askorbinsäuregaben eine Zunahme der Eiweißkörper im Serum beschrieben haben. HOCHWALD (1) vertritt die Anschauung, daß die therapeutische Wirkung des Vitamin C bei allergischen Krankheiten durch dessen Einwirkung auf die Bluteiweißkörper zu erklären sei, deren Verhältnis im Sinne einer Linksverschiebung gestört erscheint und Ausdruck bestimmter, mit der Infektabwehr zusammenhängender Vorgänge ist. Mit diesen Veränderungen dürfte die Wirkung der Askorbinsäure auf die bactericide Kraft des Blutes als Folge einer Änderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Serumeiweißstoffe im Zusammenhang stehen. Als dem Aktivator verschiedener Fermentreaktionen der Zelle *kommt dem Vitamin C eine große Bedeutung* auch *für die Anregung der Abwehrmechanismen der Zelle gegen die Lebenstätigkeit der Infektionserreger* als unspezifische Leistungssteigerung im Sinne WEICHARDTS zu.

Vitamin-C-Zufuhr übt aber nicht nur auf die unspezifischen Abwehrkräfte einen Reiz aus, sondern beeinflußt darüber hinaus auch die *spezifische Antikörperbildung*. Vitaminarm ernährte Kaninchen, bei denen das Antikörperbildungsvermögen durch eine langandauernde Mangelfütterung stark eingeschränkt ist, erlangen bei intravenöser C-Zuführung die Fähigkeit wieder, Antikörper gegen Pferdeserum in gleichem Maße wie normalernährte Versuchstiere zu bilden. der Endtiterwert nach Vitamin-C-Zufütterung war 100mal größer als bei vitaminarmer Mangelfütterung. Intravenöse Injektionen von reinem Vitamin C in Form von l-Askorbinsäure während der Immunisierungsperiode führen auch *bei normalen Kaninchen* zu *einer deutlichen Verbesserung der Antikörperbildung*, die durch einen wesentlich höheren Titer des Antiserums der mit Vitamin C behandelten Kaninchen zum Ausdruck kommt. Die Einwirkung der parenteral eingeführten Askorbinsäure ist am deutlichsten nach intravenöser Injektion des Präparates *unmittelbar* vor der Antigenzuführung.

Diese Eigenschaft der Beeinflussung spezifischer Immunitätsvorgänge kommt von allen untersuchten Faktoren bisher nur dem Vitamin C zu, das dadurch für die Ausbildung der Immunität von grundsätzlicher Bedeutung ist.

Seit den oben genannten Untersuchungen von STEPP und SCHROEDER steht heute auf Grund von vielen Belastungsversuchen mit Askorbinsäure an gesunden und kranken Menschen und Vitamin-C-Bestimmungen in der Harnmenge der folgenden Tage fest, daß der menschliche Organismus *während einer Infektionskrankheit einen erhöhten Verbrauch an Vitamin C* hat. Für den anaphylaktischen Shock nimmt HOCHWALD (4) gleichfalls einen Verbrauch von reduzierenden Substanzen beim Eintreten von Antigen-Antikörperreaktionen an.

Den ersten experimentellen Nachweis für den Mehrverbrauch von Vitamin C und Glutathion durch den Vorgang der Antikörperbildung haben JUSATZ, BERSIN und KÖSTER erbracht. Sie immunisierten normalernährte und Vitamin-C-frei gehaltene gesunde Kaninchen mit Pferdeserum und bestimmten den Gehalt an reduzierenden Substanzen im Blut und in den Nebennieren am Ende der laufend serologisch kontrollierten Immunisierungsperiode. Aus ihren Untersuchungen geht hervor, daß *während der Antikörperbildung ein Verbrauch an reduzierenden Substanzen* stattfindet, der bei vitamin-C-armer Ernährung bis

zu einer Erschöpfung des Vitamin-C-Vorrates in den Nebennieren führen kann (Abb. 3).

Auf Grund dieser Untersuchungen muß *Vitamin C* als *unentbehrlich für die Ausbildung eines Immunitätszustandes* angesprochen werden. Von wesentlicher Bedeutung für das Zustandekommen derartiger Wirkungen im Organismus ist jedoch das Vorhandensein bestimmter Stoffe, mit denen das Vitamin C reagieren kann. An erster Stelle kommen hierbei Thiole und Disulfide in Betracht [BERSIN (2)]. Von diesen zeichnet sich besonders das Glutathion aus, das nach den Untersuchungen von BERSIN, KÖSTER und JUSATZ in engster Beziehung zur Askorbinsäure steht. Beide reduzierenden Substanzen kommen in

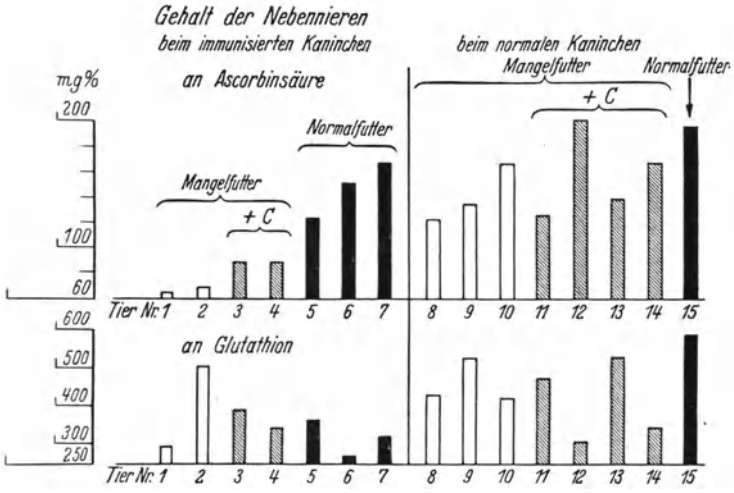


Abb. 3. Askorbinsäure- und Glutathiongehalt in den Nebennieren normaler und immunisierter Kaninchen. [Aus JUSATZ, Balneologe 2, 358 (1935).]

den verschiedenen Organen gemeinsam vor. Das Glutathion übt dabei eine Schutzwirkung auf die Askorbinsäure aus. Nach F. MURATA erfährt der Anteil an Gesamtglutathion in Blut und Geweben nach der Immunisierung ebenfalls eine Abnahme.

Als Organ, in dem sich derartige Vorgänge stets abspielen, ist die Nebenniere zu nennen. Der Gehalt an reduzierenden Substanzen in der Nebenniere erfährt eine starke Herabsetzung infolge einer Vergiftung des Tierkörpers mit Diphtherietoxin. TORRANCE wies nach, daß nicht nur die Injektion einer tödlichen Dosis Diphtheriegift, nach der der Vitamin-C-Gehalt in beiden Nebennieren durchschnittlich nur noch 15% desjenigen gesunder Tiere beträgt, sondern auch sublethale Gaben von Diphtherietoxin zu einer merklichen Herabsetzung des Vitamin C-Gehaltes in den Nebennieren führen. Nach LYMAN und KING besteht direkt eine quantitative Beziehung zwischen dem Ernährungszustand, besonders dem zugeführten Vitamin-C-Gehalt und der Gewebsschädigung durch das Diphtherietoxin. Außer der Verarmung der Nebenniere an Askorbinsäure soll nach MOURIQUAND, SEDALLIAN und COEUR auch der Adrenalingehalt infolge der Diphtherieintoxikation absinken.

In Übereinstimmung mit den angeführten Beobachtungen stehen die Ergebnisse LOTZEs und THADDEAs über die Aufklärung der antitoxischen Wirkung

körpereigener Stoffe, von denen diejenigen der Nebennierenrinde — Askorbinsäure, Glutathion und Cystein — zuerst als wirksam bei der experimentellen Meerschweinchendiphtherieintoxikation erkannt worden waren. Es sind dieselben Stoffe, die nach HOCHWALD (3, 4) auch als antianaphylaktisch angesprochen werden müssen. Ihre therapeutische Anwendung bei Diphtherie ist von verschiedenen Seiten versucht worden (BAMBERGER und WENDT, BERNHARDT, BOCK und GROSSMANN, GRUNKE und OTTO). Während der einzelne Wirkstoff allein gegeben nicht immer einen therapeutischen Erfolg hervorrief, wirken Kombinationen von Hormon (Nebennierenrindenextrakte wie Pancortex) mit Vitamin C außerordentlich günstig (ABELS, BERNHARDT, EBEL und MAUTHNER, LOTZE und THADDEA). Nach MOURIQUAND sollte auch Adrenalin mit Askorbinsäure zur Behandlung von Diphtherieintoxikationen gegeben werden.

Aus THADDEAs Versuchen, nach denen die Nebennierenrindenhormone bei der experimentellen Diphtherieintoxikation nur in Verbindung mit Askorbinsäure wirksam werden, geht ebenfalls die Bedeutung des Vitamin C für den Abwehrmechanismus im Tierkörper hervor. Die Abnahme des Askorbinsäuregehaltes der Nebennieren und die von LYMAN und KING in einigen Fällen gleichzeitig beobachtete Zunahme der reduzierenden Substanzen in der Leber deutet gleichfalls auf die Mobilisierung des Vitamin C für die Abwehrreaktionen hin.

Vitamin C ist somit auf Grund seiner Stellung als Zellaktivator unbestritten als *ausschlaggebend für die humoralen Abwehrfunktionen* des Organismus zu bezeichnen. Wie weit es im Zellstoffwechsel selbst darüber hinaus noch eine für die Immunität wesentliche Rolle, etwa bei der Antikörperbildung in den Zellen des reticuloendothelialen Systems spielt, wird mit Hilfe histologischer Untersuchungen noch aufzuklären sein, wie sie GIROUD und LEBLOND sowie von G. BOURNE so erfolgreich begonnen haben. Für die Immunitätsforschung ist weiterhin die Aufklärung der antihämolytischen Wirkung des Vitamin C bedeutungsvoll, die gelegentlich der Behandlung je eines Falles von paroxysmaler Kältehämoglobinurie mit Vitamin C von LOTZE in Deutschland und von ARMENTANO und BENTSÁTH in Ungarn beschrieben wurde. Es gelang, durch große Askorbinsäuregaben nicht nur das Auftreten der paroxysmalen Hämoglobinurie zu verhindern, sondern auch das Auftreten der intravitalen Hämolyse. Nach Sättigung des Kranken mit Vitamin C wurde auch die vorher positive WASSERMANNsche Reaktion vorübergehend vollkommen negativ. Die ungarischen Forscher nehmen eine Einwirkung auf den Amboceptor an, da der Komplementgehalt keinerlei Änderungen erfuhr. Die antihämolytische Wirkung des Vitamin C ließe sich nach den Anschauungen SALENs durch eine Steigerung der Dispersität der Serumkolloide erklären, wodurch eine Sensibilisierung der roten Blutkörperchen verhindert wurde.

Das Beispiel des Vitamin C zeigt jedenfalls, daß die Beeinflussung des Immunitätszustandes durch Vitamingaben nicht nur auf die Wirkung einer unspezifischen Therapie im allgemeinen Sinne zurückzuführen ist, sondern daß einer im Stoffwechsel als unersetzbar geltenden *Funktion eines Vitamins* auch gleiche *unersetzbare*, meist uns noch unbekannte *Teilfunktionen für die Ausbildung und Aufrechterhaltung des Immunitätszustandes* zuzukommen scheinen.

Für die Therapie von Infektionen sind diese Feststellungen von grundsätzlicher Bedeutung. Sie zeigen, daß in erster Linie eine diätetische Behandlung

notwendig ist, die sich auf den Erkenntnissen der Vitaminlehre aufbaut (STEPP-KÜHNAU-SCHROEDER) und die dem im Verlauf der Infektion und infolge der gegen diese gerichteten Abwehrmaßnahmen gesteigerten Vitaminbedürfnis des kranken Körpers gerecht wird.

Zulagen eines einzelnen Faktors allein, wie etwa die bisher übliche eines Vitamin-D- oder Vitamin-A-Präparates, dürften dabei nicht genügen, zumal auch die Gefahr einer Überdosierung bei diesen Vitaminen besteht. Vielmehr muß der *Synergismus und Antagonismus der Vitamine* im Organismus [HARRIS, JUSATZ (2, 7), JUSATZ und WENZEL, PFANNENSTIEL (6), STEPP und SCHROEDER] Berücksichtigung finden. *Im Zusammenwirken der Vitamine beruht* noch *ein therapeutisch wirksames Prinzip*, das der weiteren Erforschung vorbehalten bleibt.

Die Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen haben die Anwendung der Vitamine in der Klinik vorbereitet. Insbesondere kommt den Beziehungen zwischen Vitaminzufuhr und natürlicher Immunität eine hohe Bedeutung für die Therapie und Prophylaxe bei gelegentlichen Infektionen der Kinder zu (CZERNY). Die angeführten Untersuchungen stellen einen neuen Beweis für die *Abhängigkeit der bestmöglichen Abwehrbereitschaft von einer zweckmäßigen Ernährung dar.* Der Volksernährung werden hieraus neue Aufgaben erstehen, durch Bereitstellung vitaminreicher Nahrungsmittel dafür zu sorgen, die Leistungsfähigkeit aller Teile des Volkes dauernd auf gleicher Höhe zu erhalten. Durch geeignete Auswahl und bewußt gesteigerte Vitaminzufuhr läßt sich der Immunitätszustand des Organismus verbessern und dadurch auch die Gefahr der Infektion und ihrer Folgen verringern.

Literatur.

ABDERHALDEN: Lehrbuch der physiologischen Chemie in Vorlesungen, 6. Aufl. Berlin u. Wien 1931. Vorlesung 28 und 29, S. 582f.

ABELS: (1) Z. Kinderheilk. **36**, 295.

— (2) Erg. inn. Med. **26**, 734 (1924). Dysergie bei Avitaminosen. Mschr. Kinderheilk. **29**, 484 (1925).

— (3) Bei welchen Krankheitszuständen ist die Darreichung von Vitamin C und bei welchen Affektionen die Zufuhr anderer Vitamine therapeutisch wichtig? Wien. klin. Wschr. **1930 II**, 1350.

ANDERSEN-FRASER: The influence of nutrition on the natural immunity reactions of blood and skin reactions to bacterial toxins. J. of Immun. **27**, 1 (1934).

ARMENTANO-BENSÀTH: Hämoglobinurie und Vitamin C. Klin. Wschr. **1936 II**, 1594.

ARONS-VAN DER RIJST: Over de oorzaak der infecties by vitamine A-tekort. Nederl Tijdschr. Geneesk. **76**, Nr 4, 5445 (1932).

ASCOLI: Über die Rolle der Vitamine und Avitaminosen in der Mikrobiologie. Avitaminose und Virulenzsteigerung. Z. physiol. Chem. **130**, 259 (1923).

AYKROYD-KRISHNAN: Der Carotin- und Vitamin-A-Bedarf bei Kindern. Indian J. med. Res. **23**, 741 (1936). Ref. Chem. Zbl. **1936 II**, 497.

BAMBERGER-WENDT: Über Beeinflussung diphtherischer Kreislaufschwäche durch Nebennierenrindenhormon und Vitamin C. Klin. Wschr. **1935 I**, 846.

BAMBERGER-ZELL: Vitamin C- und Cortidynbehandlung der malignen Diphtherie. Zbl. Kinderheilk. **58**, 307 (1936).

BASU: (1) Tuberculosis and the deficiency of vitamin A in the diets of the young children in India. Z. Vitaminforsch. **2**, 190 (1933).

— (2) Tuberculosis and deficiency of vitamins. Z. Vitaminforsch. **3**, 91 (1934).

BERNHARDT: Über die Beeinflussung diphtherischer Kreislaufschwäche durch Nebennierenrindenhormon und Vitamin C. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1123.

BERSIN: (1) Über die Einwirkung von Oxydations- und Reduktionsmitteln auf Papain. II. Die Aktivitätsbeeinflussung durch Licht, Organoarsenverbindungen und Ascorbinsäure. Z. physiol. Chem. **222**, 177 (1933).
— (2) Die Bedeutung des Thiol-Disulfid-Systems für die Aktivität biochemischer Wirkstoffe. Sitzgsber. Ges. Naturwiss. Marburg **71**, 57 (1936).
— (3) Zur Wirkungsweise des Vitamin C. Angewandte Chemie, 1936, S. 404.
BERSIN-KÖSTER: Über die Einwirkung von Oxydations- und Reduktionsmitteln auf Papain, III. Z. physiol. Chem. **233**, 59 (1935).
— — -JUSATZ: Biochemische Beziehungen zwischen Ascorbinsäure und Glutathion. Z. physiol. Chem. **235**, 12 (1935).
— -LAUBER-NAFZIGER: Der Einfluß von Narkose und Operation auf den Vitamin-C-Haushalt. Klin. Wschr. **1937 II** (im Druck).
BERSOT: Diskussionsbemerkungen zum Vortrag von DEMOLE: La fatigue printanière. Schweiz. Arch. Neur. **37**, 166 (1936).
BIELING: (1) Tuberkulose und Ernährung. Z. Hyg. **101**, 442; **102**, 568 (1924).
— (2) Die Wirkung von Bakteriengiften auf unterernährte Tiere. (Tuberkulin, Diphtherietoxin.) Z. Hyg. **104**, 518 (1925).
— (3) Aktive Immunisierung unterernährter Tiere. Z. Hyg. **104**, 631 (1925).
— (4) Unterernährung und Infektion. Dtsch. med. Wschr. **1927**, 182, 228.
BLEGVAD: Zit. nach POULSSON.
BLOCH: (1) Effects of deficiency in vitamins in infancy, caries of the teeth and vitamins. Amer. J. Dis. Childr. **42**, 263 (1931). Ref. Z. Vitaminforsch. **1**, 86 (1932).
— (2) Klinische Untersuchungen über Dystrophie und Xerophthalmie bei jungen Kindern. Jb. Kinderheilk. **89** (III. F. **39**), 405 (1919).
— (3) Immunitätsherabsetzung als Symptom von A-Stoff- und C-Stoffmangel. Z. Kinderheilk. **22 II**, 3 (1928).
BOCK-GROSSMANN: Über die Wirkung des Vitamins C auf die Widerstandsfähigkeit gegen die experimentelle Konjunktival-Diphtherie. Mschr. Kinderheilk. **65**, 35 (1936).
BÖGER-SCHROEDER: Über die Stillung schwerster Blutungen bei allen Formen hämorrhagischer Diathese und der Hämophilie durch parenterale Zufuhr von Vitamin C (Cebion Merck). Münch. med. Wschr. **1934 I**, 34. — Klin. Wschr. **1934 I**, 842.
BOMMER: (1) Zur Frage der Wirkung von SAUERBRUCH-HERRMANNSDORFER-Diät. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 735.
— (2) Salzarme Kost und Gefäßsystem. Klin. Wschr. **1934 II**, 1542.
BOSHAMMER: Einwirkung des Vitaminmangels der Nahrung bei chirurgischen Eingriffen in Südchina. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 2045.
BOURNE, G.: The rôle of vitamin C in the organism as the suggestid by their cytology. Physiol. Rev. **16**, 442 (1936).
BRADFORD: Mucosus organism from suppurative lesions of rat on diet deficient in vitamin A. J. inf. Dis. **43**, 407 (1928).
BROWN-TISDALL: The effect of vitamins and the inorganism elements on growth and resistance to disease in children. Zbl. Kinderheilk. **28**, 545 (1933).
BUCHHOLZ: Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 330 (1934).
BUCHINGER: Mündliche Mitteilungen (Witzenhausen, Pyrmont).
BULLOWA-ROTHSTEIN-RATISH-HARDE: Cevitamic acid excretion in pneumonias and some other pathological conditions. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **34**, 1 (1936).
CHIN KUK CHOUN: Die Beeinflussung der Diphtherieimmunität beim Meerschweinchen durch Vitaminfütterung und Höhensonnenbestrahlung. Z. Immunforsch. **81**, 432 (1934).
CLAUSEN: (1) Über den Einfluß der Ernährung auf die Widerstandsfähigkeit gegen Infektion. Physiologic. Rev. **14**, 309 (1934).
— (2) Nutrition and infection. J. amer. med. Assoc. **104**, 793 (1935).
CORKILL: Vitamin A-Prophylaxe bei epidemischer Meningitis. J. trop. Med. **39**, 1 (1936). Ref. Chem. Zbl. **1936 I**, 1650.
COYNT-BRADFORD: J. Nutrition **4**, 323 (1931).
CRAMER: On the mode of action of vitamins. Lancet **1923 I**, 204, 1046.
— -DREW: The effect of light on the organism. Brit. J. exper. Path. **4**, 271 (1923).
— -KINGSBURY: Local and general defences against infections, and the effect on them of Vitamin-deficiency. Brit. J. exper. Path. **5**, 300 (1924).

CZERNY: Des Kindes Ernährung, 2. Aufl. Bd. 2, S. 232.
DEBRÉ-BUSSON: (1) Infection et vitamine A chez l'homme. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **1933**, No 49, 1431.
— (2) La vitamine A, son métabolisme, son rôle dans certain états pathologiques chez l'homme. Rev. franç. Pédiatr. **10**, 413 (1934).
— (3) La vitamine A et divers états pathologiques chez l'homme. Presse méd. **31**, 617 (1934).
DEEKS: Diet and disease. Amer. J. trop. Med. **7**, 3 (1927).
DEMOLE: La fatigue printanière, son traitement. Vortr. schweiz. Ges. Psychiatr., Fribourg, Nov. **1935**. Schweiz. Arch. Neur. **37** (1936). — Schweiz. med. Wschr. **1936 I**, 685.
DRIGALSKI, VON: Über die Vitamine. Klin. Wschr. **1934 I**, 226.
DRUMMOND: Modern views of vitamins and their functions. J. State Med. **42**, 3 (1934). Ref. Balneologe **1**, 201 (1934).
DUMONT: Contribution a l'étude des syndromes d'avitaminose. Ann. Soc. belge Méd. trop. **14**, 49 (1934). Ref. Balneologe **2**, 188 (1935).
EBEL-MAUTNER: Wien. klin. Wschr. **1936**.
EICHHOLZ-KREITMAIR: Resistenzverminderung infolge Vitamin-D-Mangel. Münch. med. Wschr. **1928 I**, 79.
EPSTEIN: De l'emploi de la vitamine C dans le traitement de l'asthme bronchique. Schweiz. med. Wschr. **1936 I**, 1087.
ERBEN: Erfolge mit Vitamin-A-Behandlung im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 954.
EULER, VON: Zur Kenntnis biologischer Vitaminwirkungen. Ark. Kemi, Min. och. Geol. B, **11**, Nr 18, 1, Nr 19 (1933).
— -KLUSSMANN: Beobachtungen über Carotin und Ascorbinsäure. Ark. Kemi, Min. och. Geol. B **11**, 17 (1933).
— -SÖDER u. MALMBERG: Die Wirkung des Nahrungsfaktors J auf die Entwicklung der Pneumonie von Meerschweinchen. Z. Hyg. **116**, 672 (1935).
FINDLAY: (1) The relation of vitamin C to bacterial infection. J. of Path. **26**, 1 (1923).
— (2) The relation of deprivation of vitamin B to body temperature and bacterial infection. J. of Path. **26**, 485 (1923).
— -MAC LEAN: The bactericidal action of the blood in certain dietary deficiences. Biochemic. J. **19** (1925).
FORSSBERG: Beziehungen zwischen Immunhämolyse und Ernährung bei der Ratte. Z. Immunforsch. **80**, 16 (1933).
FOX-LEVY: Biochemic. J. **30**, 211 (1936).
FRANK, A.: Vitamine und Infektionen. Z. Vitaminforsch. **1**, 51 (1932). — Erg. inn. Med. **38**, 598 (1930).
— M.: Veränderungen im reticuloendothelialen Apparat bei der A-Avitaminose. Vortr. Ver. dtsch. Ärzte Prag, 30. Nov. **1934**. Ref. Med. Klin. **1935**, 163. — Münch. med. Wschr. **1935 I**, 118. — Med. Klin. **1935 I**, 486.
FREUDENBERG: Mschr. Kinderheilk. **22**, 370 (1921).
— -MAMMELE: Über den Einfluß der Molke auf das Darmepithel (VII. Mitt.). Jb. Kinderheilk. **91** (III. F. **41**), 207 (1920).
GAGYI, VON: Über die baktericide und antitoxische Wirkung des Vitamin C. Klin. Wschr. **1936 I**, 190.
GANDER-NIEDERBERGER: Vitamin C in der Pneumonie-Behandlung. Münch. med. Wschr. **1936 II**, 2074.
GARA, VON: Untersuchungen über die körperliche Eignung der Serum liefernden Tiere bei der Herstellung hochwertiger spezifischer präzipitierender Antisera. Z. Immunforsch. **79**, 171 (1933).
GIROUD-LEBLOND: Selective localizations of ascorbin acid or vitamin C. Archives Anat. microsc. **31**, 111 (1935). Sowie verschiedene Veröffentlichungen in C. r. Soc. Biol. Paris **1934** f.
GLANZMANN: Karotin und Vitamin A. Jb. Kinderheilk. **133** (III. F. **83**), 129 (1931).
GREENE, M. R.: The effects of vitamins A and D on antibody production and resistance to infection. Amer. J. Hyg. **17**, 60 (1933).
GRUNKE-OTTO: Die klinische Bedeutung des Vitamins C. Med. Klin. **1936 I**, 52.
GUERINI: Zit. nach ABELS.

Gundel-György-Pagel: Experimentelle Beobachtungen zu der Frage der Resistenzverminderung und Infektion. Z. Hyg. **113**, 629 (1932).

György-Jenke-Popoviciu: Untersuchungen über die experimentelle Rachitis. II. Jb. Kinderheilk. **112** (III. F. **62**), 34 (1926).

Hagedorn: Versuche an Ratten über den Einfluß des Vitaminmangels auf den Verlauf der Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **72**, 1 (1929).

Hahn, v.: Zit. nach Lorentz.

Hanke, W.: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Blutbakterizidie und des Blutchemismus durch die Vitamine A und D. Med. Inaug.-Diss. Marburg 1934.

Harde: Ascorbinsäure (Vitamin C) und Intoxikationen. C. r. Acad. Sci. Paris **199**, 618 (1934). — Presse méd. **1934 II**, 1632.

— -Philippe: Beobachtungen über die Antigenwirkung eines Gemisches von Diphtherietoxin und Vitamin C. C. r. Acad. Sci. Paris **199**, 738 (1934).

— -Rothstein-Ratish: Urinary excretion of vitamin C in pneumonia. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 1088 (1935).

— -Thomson: C. r. Acad. Sci. Paris **200**, 1425 (1935).

Harris: Vitamins. Annual Rev. of Biochem. **1932**, **1933**, **1935**.

Hart de Ruyter-Rosenthal: Primär-Effekte, Sekundär-Effekte und unspezifische Effekte bei der experimentellen A-Avitaminose der Ratten. Z. Vitaminforsch. **5**, 169 (1936).

Heinicke: Avitaminose und Resistenz gegen Infektionskrankheiten (Bakterizidie- und Komplementgehalt des Serums bei experimenteller Rachenrachitis). Z. Immun.-forsch. **83**, 245 (1934).

Henninger: Über Mangelfütterungsversuche mit Kücken. Arb. Reichsges.amt **64**, 437 (1931).

Herbrand: Ein neuer Test für das Nebennierenrindenhormon und die Ascorbinsäure an diphtherievergifteten Meerschweinchen. Endokrinol. **16**, 236 (1935). — Klin. Wschr. **1935 I**, 623.

Hess, Alfred F.: Diet, nutrition and infection. Acta paediatr. (Stockh.) **13**, 206 (1932).

— -Meyer-Nassau: Jb. Kinderheilk. **94**, 341 (1921). Vgl. auch L. F. Meyer und Nassau: Über idiopathische Blutungen in Haut und Schleimhaut bei Säuglingen und Kleinkindern. Jb. Kinderheilk. **94** (III. F. **44**), 341 (1921).

Heubner: Verschiedene Veröffentlichungen in Schweiz. med. Wschr. **1932**.

Heymann: Versuche über Beziehungen zwischen Meerschweinchenskorbut und Infektionskrankheiten. Vortr. Ref. Münch. med. Wschr. **1925 I**, 405. — Klin. Wschr. **1926 I**, 59.

Hindhede: Gesundheit durch richtige und einfache Ernährung. Gekürzte deutsche Ausgaben von Dr. L. Meyer. Leipzig 1935.

Hochwald, A.: (1) Allergiefragen und Vitamin C. Zbl. inn. Med. **56**, 769 (1935).

— (2) Anaphylaktischer Schock und Vitamin C. Z. exper. Med. **97**, 433 (1935).

— (3) Anaphylaktischer Schock und Vitamin C. II. Mitt. Z. exper. Med. **98**, 578 (1936).

— (4) Die Rolle reduzierender Substanzen bei der hyperergischen Reaktion. Klin. Wschr. **1936 I**, 894.

— (5) Vitamin C in der Behandlung der kruppösen Pneumonie. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 182.

Holm, Kurt: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Lipolyse im Blute zu den Abwehrreaktionen des tierischen Organismus unter verschiedenartiger Vitamin-Zufuhr. Z. Immun.forsch. **82**, 479 (1934).

Holmes: Zit. nach Poullson.

Holsen: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Verabreichung von Vitaminpräparaten auf die bakterizide Kraft des Blutes. Z. Vitaminforsch. **1**, 1 (1932).

Jeans-Zentmire: Das Vorherrschen von Vitamin-A-Mangel bei den Kindern von Jowa. J. Amer. med. Assoc. **106**, 996 (1936).

Jeney, v., v. Gagyi u. Baranyai: Die mildernde Wirkung der Ascorbinsäure auf die Diphtherieintoxikation bei Meerschweinchen. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 54.

Jörgensen-Madzen: Zit. nach Pfannenstiel.

Jusatz: (1) Versuche über den Einfluß von Vitaminen auf den Katalasegehalt des Blutes. Klin. Wschr. **1932 II**, 1501—1504.

— (2) Experimentelle Untersuchungen über den Synergismus der Vitamine. Z. exper. Med. **87**, 529 (1933).

JUSATZ: (3) Vitamin A und Lipoidstoffwechsel. Naturwiss. **21**, 800 (1933).
— (4) Untersuchungen über die Beeinflussung des Serumcholesterins durch Vitamin A. Klin. Wschr. **1934 I**, 95.
— (5) Die Bedeutung des A-Vitamins für die Entstehung und Bekämpfung von Infektionen. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 573.
— (6) Versuche über den Einfluß von Vitaminen auf den Katalasegehalt des Blutes. II. Mitt. Klin. Wschr. **1934 I**, 727.
— (7) Das synergistische und antagonistische Verhalten der Vitamine im Organismus. Z. Vitaminforsch. **3**, 268 (1934).
— (8) Über unzureichende Vitaminzufuhr als Krankheitsursache und über den notwendigen Vitaminbedarf des Menschen. Z. Volksernährg **10**, 98 (1935).
— (9) Die Bedeutung der Vitamine für die Widerstandsfähigkeit des Organismus. Balneologe **2**, 355 (1935).
— (10) Vitamine und Infektionen. Ärztl. Rdsch. **44**, 336 (1934).
— (11) Der Einfluß der Vitamine auf den Immunitätszustand des tierischen Organismus. I. Mitt. Die fettlöslichen Vitamine A und D. Z. Immun.forsch. 88, 472 (1936). II. Mitt. Wasserlösliche Vitamine. Z. Immun.forsch. 88, 483 (1936).
JUSATZ-BERSIN-KÖSTER: Das Verhalten von Ascorbinsäure und Glutathion beim immunisierten Tier. Klin. Wschr. **1935 II**, 1419.
— -WENZEL: Über das synergistische Verhalten der Vitamine B und D und ihre gemeinsame Einwirkung auf den Blutchemismus. Klin. Wschr. **1934 I**, 1082.
KJÄR: Jahreszeitliche Schwankungen verschiedener Spontaninfektionen des Meerschweinchens. Z. Immun.forsch **81**, 511 (1934).
KLEINSCHMIDT: Mschr. Kinderheilk. **12**, 423 (1914).
KOLLATH: (1) Wie läßt sich der biologische Einfluß der Vitamine und Hormone für die Immunitätsforschung nutzbar machen? Med. Welt **1934**, 510.
— (2) Grundlagen, Methoden und Ziele der Hygiene. Leipzig: S. Hirzel 1937.
KÖNIG-SEBESTA: Beiträge zur immunbiologischen Wirkung des Vitamin A. Arch. Kinderheilk. **106**, 159 (1935).
KÜGELGEN, VON-RAGNAR BERG: Die Mangelkrankheiten. Avitaminosen. 2. umgearbeitete Aufl., S. 95. Stuttgart-Leipzig 1934.
KÜHNAU: (1) Die Bedeutung des Frühjahrs für die Entstehung von Avitaminosen. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 623.
— (2) Spezifisches und Unspezifisches in der Wirkungsweise der Vitamine. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 352.
LAHMANN, H.: Zit. nach v. KÜGELGEN-BERG.
LASCH: Über die Wirkung von Vitamin A auf das Serumcholesterin beim Menschen. Klin. Wschr. **1934 II**, 1534—1536.
LASSEN: Die Bedeutung der Vitamine für den Verlauf von Infektionen. Z. Immun.forsch. **73**, 221 (1932).
LAUBER, H. J.: (1) Die Beeinflussung akuter Infektionen durch Vitamine. Bruns' Beitr. **158**, 633 (1933).
— (2) Vitamine und Wundheilung. Bruns' Beitr. **158**, 293 (1933).
— (3) Chirurgie und Vitamine. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 569.
— (4) Vitamine als Heilmittel in der Chirurgie. Med. Welt **1936**, 255.
— (5) Vitamintherapie bei chirurgischen Erkrankungen. Med. Welt **1937**, Nr 13.
— (6) Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Vitamine zur Infektion. Bruns' Beitr. **164**, 365 (1936).
— (7) Über den Vitamin-C-Stoffwechsel bei chirurgischen Erkrankungen und Eingriffen. Arch. klin. Chir. **1937** (im Druck).
— -BERSIN-NAFZIGER: Der Ascorbinsäurebedarf bei chirurgischen Infektionen. Klin. Wschr. **1937 II** (im Druck).
— -NAFZIGER-BERSIN: Frakturen und Vitamin-C-Haushalt. Klin. Wschr. **1937 II** (im Druck).
LAUBMANN: Histologische Untersuchungen an Rattenorganen. Klin. Wschr. **1933 II**, 1171.
LEBLOND: La vitamine C dans l'organisme. Laval 1934.
LEICHTENTRITT: (1) Tuberkulose und Ernährung. Z. Hyg. **102**, 388 (1924).

Leichtentritt: (2) Durchfälle bei neuropathischen Individuen und Avitaminose. Dtsch. med. Wschr. **1924 I**, 794.
— (3) Mschr. Kinderheilk. **29**, 490 (1925).
Lemke: Beeinflussung des anaphylaktischen Schocks der Meerschweinchen durch C-Vitamin. Mschr. Kinderheilk **67**, 244 (1936).
Lorentz, F. H.: Eine Erklärung zur Diphtherieimmunität. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1388.
Lotze: Paroxysmale Kältehämoglobinurie und Vitamin C. Klin. Wschr. **1936 I**, 941.
— -Thaddea: Die experimentelle Meerschweinchen-Diphtherie-Intoxikation und ihre unspezifische Beeinflussung durch körpereigene Substanzen. Klin. Wschr. **1936 II**, 1512—1515.
Lyman-King: The effect of diphtheria toxin on the vitamin C content of guinea pig tissues. J. of Pharmacol. **56**, Nr 2, 209 (1936).
Mackay: Vitamin A deficiency in children. I. Present knowledge of the clinical effects of vitamin A deficiency, with special reference to children. Arch. Dis. Childh. **9**, 65 (1934). Ref. Balneologe **2**, 189 (1935).
Manteufel-Beger: Untersuchungen über unspezifische Reaktionen bei präcipitierenden Antiseren. Z. Immun.forsch. **33**, 348 (1921).
McClung-Winters: Effect of vitamin A-free diet on resistance to infection by salmonella enteritidis. J. inf. Dis. **51**, 469 (1932).
Meier, Ed.: Die Beeinflussung der Diphtherieimmunität durch Vitaminfütterung und Höhensonnenbestrahlung bei Meerschweinchen. Inaug.-Diss. Münster **1935**.
Meissner, G.: Beitrag zur Frage der Herstellung hochwertiger spezifischer präcipitierender Sera für forensische Zwecke. Zbl. Bakter. I Orig. **100**, 258 (1926).
— Z. Immun.forsch **36**, 272 (1923).
Mellanby: (1) Diet and disease. Brit. med. J. **1926 I**, 515. The relation of diet to health and disease. Brit. med. J. **1930 I**, 677.
— (2) Diseases produced and prevented by certain food constituents. J. Amer. med. Assoc. **96**, 325 (1931). Ref. Z. Vitaminforsch **1**, 87 (1932).
— -Green: Vitamin A as an anti-infective agent. Brit. med. J. **1929 I**, 984.
Milhaud: La question des avitaminoses-B-frustes en médicine. Bull. méd. **1934**, 506. Ref. Balneologe **2**, 190 (1935).
Moll-Domagk-Laquer: Über das Vitamin-A-Konzentrat „Vogan" und seine Wertbestimmung. Mit einem Beitrag zur A-Avitaminose. Klin. Wschr. **1933 I**, 465. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **170**, 176 (1933). — Vgl. auch Domagk-v. Dobeneck: Über histologische Befunde bei der Überdosierung mit Vitamin-A-Konzentrat. Virchows Arch. **290**, 385 (1933).
Mouriquand u. Mitarbeiter: Verschiedene Veröffentlichungen in C. r. Soc. Biol. Paris **1922**f.
— -Sedallian-Coeur: Diphtherieintoxikation und die Ascorbinsäure der Nebennieren. Presse méd. **43**, 2113 (1935).
Müller, P. Th.: Über den Einfluß künstlicher Stoffwechselalterationen auf die Produktion der Antikörper. Arch. f. Hyg. **51**, 365 (1904). — Wien. klin. Wschr. **1904 I**, 300.
Murata, F.: Über den Gehalt an Cholesterin und reduziertem Glutathion im Blut von mit Typhusbacillen immunisierten Kaninchen. Sei-i-Kwai med. J. **52** (1933). Ref. Chem. Zbl. **2**, 794 (1934).
Nassau-Scherzer: Skorbut und Infektion beim Meerschweinchen. Klin. Wschr. **1924 I**, 314.
Oelrichs: Vitaminmangel, Infektionsablauf und Krankheitsabwehr. Z. Hyg. **117**, 684 (1935).
Paul-Pély: Über die Abnahme des Blutkomplementgehaltes bei allergischen Krankheiten. Klin. Wschr. **1935 I**, 163.
Pfannenstiel: (1) Aussprachebemerkung zum Vortrag H. Vogt. Med.-naturwiss. Ges. (Med. Abt.) Münster i. W., Sitzg 25. Juli 1927. — Med. Klin. **1927**, 1913.
— (2) Die normale und durch unspezifische Mittel beeinflußte Serumbakterizidie gegenüber Typhusbacillen. Z. Immun.forsch **56**, 389 (1928).
— (3) Weitere Versuche über den Einfluß von Vitaminen und Kalzium auf experimentelle Staphylokokkeninfektionen der Haut. Z. exper. Med. **77**, 218 (1931).

PFANNENSTIEL: (4) Vitaminfütterung bei Staphylokokkenerkrankungen der Haut (Stellungnahme zu der nachstehenden gleichnamigen Arbeit M. SCHUBERTS). Dermat. Wschr. **1931 I**, 489.

— (5) Experimentelles über die Beziehungen der Vitamine zur menschlichen Gesundheit. Vortr. 8. Hauptverslg mittelrhein. Studienges. Klimatologie u. Balneolog., 28. Mai 1932. Z. physik. Ther. **43**, 103 (1932).

— (6) Einwirkungen verschiedenartiger Vitaminzufuhr auf den Gesundheitszustand. Sitzgsber. Ges. Naturwiss. Marburg **67**, H. 3, 71 (1933).

— (7) Die Bedeutung der Vitamine für die menschliche Gesundheit. Med. Welt **1933**, 945.

— (8) Kurze Mitteilung zum Vortrag STEPP. Vitamine als Heilstoffe. Wiss. Woche zu Frankfurt a. M., 2.—9. Sept. 1934, Bd. 2: Carcinom. Leipzig: Georg Thieme.

— (9) Die Beeinflussung der Widerstandskraft (Resistenz) und des Blutchemismus durch Mineralwasserzufuhr. Balneologe **2**, 1 (1935).

— (10) Die Bedeutung der Vitamine für die Infektionsabwehr. Med. Welt **1937**, 231.

— -QUANTE: Einfluß des Neosalvarsans und des Germanins auf die Blutbakterizidie des Kaninchens. Z. Immun.forsch. 88, H. 1/2 (1936).

— -SCHARLAU: (1) Die Wirkung gesteigerter Zufuhr von Vitaminen bzw. Vitamin-Kombinationen auf experimentelle Infektionen (Lungentuberkulose, Staphylomykose der Haut). Münch. med. Wschr. **1930 I**, 619. — Z. Vitaminkde **1930**, Nr 4. — Vitaminbehandlung der experimentellen „Furunkulose". Med. Klin. **1930 I**, 38.

— — (2) Der Einfluß gesteigerter Vitaminzufuhr auf experimentelle Staphylokokkeninfektionen der Haut. Z. exper. Med. **71**, 465 (1930).

— — (3) Tierexperimentelle Studien über die Bedeutung gesteigerter Vitaminzufuhr für die Tuberkulosetherapie. Beitr. Klin. Tbk. **73**, 351 (1930).

POLONYI: Einfluß des C-Vitamins auf den Krankheitserreger der Diphtherie. Wien. med. Wschr. **1935 I**, Nr. 25. Ref. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 1096.

POULSSON: Neuere praktische Ergebnisse der Vitaminforschung. Med. Welt **1934**, 501.

PRIGGE: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 47. Kongr. Wiesbaden 1935. Aussprache zum Vortrag MADSEN. Vgl. auch Aussprachebemerkungen zum Vortrag KÜSTER. Med.-math. Statistik. Gesamm. Vortr. 1. Frankfurt. Konfer., 30.—31. März 1936.

REYHER: Die Bedeutung der Vitamine für die Ernährung und Ernährungsstörungen des Säuglings. 1. Teil: Arch. Kinderheilk. **76**, 215 (1925). 2. Teil: Arch. Kinderheilk. **76**, 291 (1925). — Klin. Wschr. **1925 I**, 945.

RIEDMÜLLER: Über die Beziehungen zwischen Klinik, pathologischer Anatomie und Ätiologie der Erkrankungen der oberen Luftwege und der Augen beim Geflügel. Z. Inf.krkh. Haustiere **37**, 137 (1930).

RIX-EHRHARDT: Über die Beziehungen des Kalium: Calciumquotienten des Kaninchenserums zum Fettstoffwechsel. Z. exper. Med. **98**, 748 (1936).

— -PEITMANN: Über die Verschiebungen des Kationengehaltes (Na, K, Ca) im Blutserum des Kaninchens bei experimenteller Lipo-Cholesterinämie. Verh. dtsch. path. Ges. 28. Tagg Gießen **1935**, 215.

ROBERTSON: The vitamins and resistance of infection. Medicine **13**, 123 (1934).

— -ROSS: The effect of vitamin D in increasing resistance to infection. J. of Pediatr. **1**, 69 (1932). Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 681 (1933).

ROMINGER: Vitamine und Infektabwehr. Z. Volksernährg **10**, 370 (1935).

ROSE u. Mitarbeiter: Vitamin-B-deficiency and resistence to the toxin of B. Welchii in rats. J. inf. Dis. **59**, 50 (1936). Ref. Zbl. Hyg. **38**, 217 (1937).

RUSZNYÁK: Die Änderung des antitryptischen Titers des Serums bei der Anaphylaxie (II. Mitteilung). Z. Immun.forsch. Orig. **30 II**, 1 (1920).

SALEN: Zit. nach ARMENTANO-BENTSÀTH.

SCHÄFER, W.: Aussprachebemerkungen zum Vortrag KÜSTER: Med.-math. Statistik 1. Frankf. Konfer. 1936.

SCHMIDT-WEYLAND-KÖLTZSCH: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Skorbuts auf die Disposition zu Infektionen. Z. Hyg. **108**, 199 (1928).

SCHROEDER, H.: (1) Die Ausscheidung der Ascorbinsäure im gesunden und kranken Organismus. Klin. Wschr. **1935 I**, 484. — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1935**, 424.

— (2) Die Vitamine und ihre klinische Bedeutung. Med. Klin. **1935 I**, 821.

Schroeder-Wittmann: Über den Gehalt verschiedener Kostformen an den wichtigsten Vitaminen. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 988.

Schwarz-Zislaghi: Experimental study of the biological action of ascorbic acid. Minerva med. **1935 II**, 202, 522.

Seifried, O.: Zur Frage der histologischen Unterscheidung der A-Avitaminose der oberen Luftwege von der sogenannten „Coryza contagiosa" der Hühner. Z. Inf.krk. Haustiere **37**, 171 (1930). — Stud. Rockefeller Inst. med. Res. **74**, 573; **76**, 605, 619 (1931).

Seifried-Schaaf: Arch. Tierheilk. **58**, 357 (1929).

Setti: Avitaminosi e virulentazione in vivo. Biochimica e Ter. sper. **14**, 137 (1927). Ref. Zbl. Hyg. **15**, 868 (1927).

Seyderhelm: Zur Frage der relativen Avitaminosen (Hypovitaminosen). Dtsch. med. Wschr. **1936**, 625.

Shibley-Spies: The effect of vitamin A on the common cold. J. Amer. med. Assoc. **103**, 2021 (1934). Ref. Balneologe **2**, 376 (1935).

Simola: Über den Komplementgehalt bei A- und C-Avitaminose. Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim A **16**, H. 1, Nr 1, 1; Nr 2, 1 (1933).

— -Brunius: Vitamine und Immunität. Über Komplementgehalt und Immunhämolysinbildung bei A- und C-Avitaminose. Biochem. Z. **258**, 228 (1933).

Smith-Wason: Serological factors of natural resistance in animals on a deficient diet. J. of Immun. 8, 195 (1923).

Solomonica: Vitamin C and anaphylactic shock in guinea pigs. J. of Immun. **31**, 209 (1936).

Stadler-Larisch: Der Einfluß reiner Vitaminpräparate auf den Ablauf der Tuberkulose beim Meerschweinchen. Jb. Kinderheilk. **146**, 253 (1936).

Stepp, W.: (1) Die Vitamine. Übersicht. Erg. inn. Med. **23**, 66. — Zbl. Hyg. **11**, 625 (1926).

— (2) Beeinflussung eines tuberkulösen Pneumothorax mit B-Vitamin-Tabletten. Fragekasten-Antwort Münch. med. Wschr. **1935 I**, 475.

— (3) Über Synergismus und Antagonismus der Vitamine. Ernährg **1**, 26 (1936).

Stepp-Schroeder: (1) Das Schicksal des Vitamin C im Verdauungskanal. 1. Mitt.: Über die Einwirkung von Darmbakterien auf Vitamin C. Klin. Wschr. **1935 I**, 147.

— — (2) Über den Antagonismus der Vitamine und seine Bedeutung für die Vitamintherapie. Klin. Wschr. **1936 I**, 548.

— — -Kühnau: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936.

Stiner: Zur Frage der Vitaminwirkung in der Behandlung der Tuberkulose. Schweiz. med. Wschr. **1926**.

Stolte: Immunität und akzessorische Nährstoffe. Dtsch. med. Wschr. **1922 II**, 1036.

Strohecker: Über die Bildung, Entstehung und das örtliche Vorkommen von Vitamin C in pflanzlichen Geweben. Angewandte Chemie, 1935. S. 434.

Suguro: Über die Beziehung zwischen Hormon und Vitamin. II. Mitt. Experimentelle Untersuchung über den Einfluß des Thyreoidins auf die avitaminösen (Vitamin B) Tiere im Lichte der immunisatorischen Agglutininbildung. Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) **41**, 1052 (1929). Ref. Chem. Zbl. **1930 II**, 3806.

Sutherland: Vitamins A and D: Their relation to growth and resistance to disease. Brit. med. J. **1934**, Nr 3826, 791. Ref. Balneologe **2**, 376 (1935).

Szent-Györgyi, von: Vitamin C. Brit. med. J. **1934**, 588.

Takahashi: Zur Frage der Infektion bei Vitaminmangel insbesondere der Entstehung der akuten infektiösen Osteomyelitis. Arch. klin. Chir. **181**, 1 (1934).

Tanaka: Zit. nach A. Frank.

Thaddea: (1) Infekt und Nebennierenrinde. Klin. Wschr. **1935 II**, 1275.

— (2) Die Nebennierenrinde. Leipzig: Georg Thieme 1936.

Torrance: Reduction on vitamin C in the adrenals of guinea pigs after injection of Diphtheria Toxin. Ann. Rep. Division Labor. a. Res. New York State Dep. of Health, p. 39. Albany: A. B. Wadsworth 1935. Amer. J. Hyg. **18**, 375 (1933). Ref. Zbl. Kinderheilk. **29**, 82 (1934).

Tress: Vitamin „A" as a prophylactic against the common „cold" in groups of school children. Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. **1**, 795 (1935). Ref. Balneologe **2**, 376 (1935).

TURNER: Bacteria isolated from infections of the nasal cavities and middle ear of rats deprived of vitamin A. J. inf. Dis. **45**, 208 (1929). Ref. Zbl. Hyg. **21**, 744 (1930).
— -ANDERSON: Bacteria of the upper respiratory tract and middle ear of albino rats deprived of vitamin A. J. inf. Dis. **46**, 328 (1930). Ref. Zbl. Hyg. **23**, 371 (1931).
TYSZKA, VON: Die Ernährungsweise deutscher und amerikanischer Arbeiter. Klin. Wschr. **1931 I**, 124.
UHLENHUTH: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 3, 1, S. 365. Jena: Gustav Fischer und Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1930.
VEIL-BUCHHOLZ: Der Komplementschwund im Blute. Eine bedeutsame immunobiologische Reaktion beim rheumatischen Infekt und ihre Beziehung zur allgemeinen Pathologie des Rheumatismus. Klin. Wschr. **1932 II**, 2019.
WEICHARDT, W.: Die Grundlagen der unspezifischen Therapie. Erg. Hyg. **16**, 1 (1936).
WENDT, H.: Beiträge zur Kenntnis des Carotin- und Vitamin-A-Stoffwechsels. Klin. Wschr. **1935 I**, 9.
WERKMAN: (1) Immunologic significance of vitamins. I. Influence of the lack of vitamins on the production of specific agglutinins, precipitins, hemolysins and bacteriolysins in the rat, rabbit and pigeon. J. inf. Dis. **32**, 247 (1923).
— (2) Immunologic significance of vitamins. II. Influence of lack of vitamins on resistance of rat, rabbit and pigeon to bacterial infection. J. inf. Dis. **32**, 255 (1923).
— (3) J. inf. Dis. **34**, 447 (1924).
WIDENBAUER-SARETZ: Untersuchungen über die antitoxische Wirkung von Vitamin C auf Diphtherietoxin am Menschen. Klin. Wschr. **1936 II**, 1131.
WRIGHT: Technik von Gummisaugkappe und Glaskapillare. Jena: Gustav Fischer 1921. Lancet **1923 I**, 365, 417, 473.
ZOLOG: Action de l'absense de vitamine C sur l'anaphylaxie. C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 215 (1924).
ZWEMER-JUNGEBLUT: Effect of various corticoadrenal extracts on diphtheria toxin in vivo and in vitro. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 9, 1583 (1935).

Namenverzeichnis.

Die fettgedruckten Ziffern weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

Abderhalden 147, 324, 347, 483, **489**.
Abels 467, 469, 488, **489**.
Abrikosoff 220, **285**.
Acton 91.
Acuna, M. 452.
Adelsberger 205, 207, 229, 232, 233, 236, 237, 274, 275, **285**, **300**.
Africa, C. M. 409, **452**.
Aguilar Meza y Macphail **119**.
Ahl 219, 224, **285**.
Akashi **119**.
Alan-Richards 241, **241**, **299**.
Albus 239, 285.
d'Alessandro 335, **347**.
Alexander, H. L. 202, 213, 229, 238, 239, 243, 244, 266, 271, 274, 275, **283**, **285**, **296**, **299**.
Alexandrescu **119**.
Alpern 215, 285.
Altmann 119.
Alwens 343, 347.
Amies Russel 114.
Amy 93, 100, 103, 107, 108, 110, 111, 113, **119**.
Ancona 208, 209, 237, 267, **285**.
Anderson 475, 479, **489**.
Anschütz 98.
Apitz 220, 223, 241, **285**.
Apolant 315.
Appelmans 241, **285**.
Arantes, J. B. 452.
Aranjo Lima, de 119.
Arbona 93.
Argañaréz, C. A. 357, **458**.
Armentano 475, 488, **489**.
Arons van der Rijst **489**.
Arrhenius, S. 198, 206, **283**, **285**.
Arthus, M. 179, 181, 207, 214, 218, 219, 228, **283**, **285**.
Aschenbrandt, Th. 2, 11, 25, **86**.
Aschheim 319, **347**.
Aschoff, L. 188, 198, **283**, **285**.
Ascoli 468, **489**.
Ashford 103, 104, **119**.
Askanazy 310, **347**.
Ath-Nasin **119**.
Auer 266, **285**.
Aujeszky 128, 129.
Auler 310.
Aureli, Williams **119**.
Avantes 429.
Avery 191, 203, **285**.
Awati 391.
Axianzeff 215, **285**.
Axmacher **119**.
Aykroyd-Krishnan 466, **489**.
Ayrton, v. 342.
Azevedo 412, 416, **452**.
— Penna de 421, **462**.

Baage 224, 237.
Baagøe 275, **285**, **286**.
Baber **119**.
Babers 203, **285**.
Bachmann 269, **286**.
Bacter, J. **287**, **288**.
Baehr 277, 281, **286**.
Baer 324, **347**.
Baermann 93, 106.
Baes **119**.
Bagindo 117.
Bahr 92, 101, 106, 107, 109, **122**.
Bahrmann 220, 262, **286**.
Bain 236, **304**.
Baker 114.
Balfour 107, 111, **119**.
Ballif 105.
Balyeat 275, **286**.
Bamberger 488, **489**.
— v. 252, **286**.
Ban 195, **286**.
Banerjee 114.
Bang 128.
Banikoff, A. O. 137, 172.
Bárány, E. 194, 206, 207, 278, 286.
— R. 277, 278, **286**.
Baranyal 482.
Barber 114.
Barbosa 93, 107, 111, **119**.
Bareuther 336, **350**.
Barreto 377.
Barrett 230, **286**.
Barrowman 108, 111, **119**.
Barry **347**.
Bartosch 213, **286**.
Bartscher 213, 307.
Basu 474, **489**.
Basso, G. 362, 378, 389, 399, 436, **452**, **458**, **459**.
— R. 362, 378, 389, 399, 436, **452**, **458**, **459**.
Bastianelli 103, 104, **119**.
Batelli 188.
Bauer **347**.
— E. 334.
Bauke **343**, **347**.
Beard 311.
Becke 238, 243, 244, **285**.
Becker 236, **286**.
Bederke, O. 164, 172.
Beger 480.
Behring, v. 179, 181, 209, 210.
Beiljerinck 229, **286**, **307**.
Belfort **120**.
Beller 139, 146, 150, 163, 164, 172.
Bendinger 172.
Beneke 223, **286**.
Benitez 359.
— C. **458**, **459**.
— J. **458**.
Benjamins 232, **286**.
Benner, J. W. 164, 165, 169, 170, 172.
Bennhold **119**.
Benson 275, **286**.
Bentivoglio 276, **286**.
Bentsath 475, 488.
Bérard **121**.
Bercovitz 111, **119**.
Berenberg 406.
Berger, E. 205, 206, 214, 274, **286**, **290**.
— W. 219, 222, 223, 224, 228, 229, 239, 274, **286**, **287**, **293**.
Bergerhoff, W. 15, 54, 55, 56, **86**.
Berghe, L. van den 437.
Bergius **350**.
Bergmark, G. 178.
Bergstrand 260, **287**.
Bering 229, 237, 267, **283**, **287**.
Berinsohn 117.
Berkart 252, **287**.
Berkefeld 130.
Berlinger 343.
Bernal Flandes **119**.
Bernard 265, **289**.
Bernhardt 488, **489**.
Bernoulli 20, 24.
Bernstein 236, **287**.
Berny 116, **119**.
Bersin 472, 479, 481, 486, 487, **490**.
Bersot 490.
Besche, A. de 231, 233, **287**.

Besredka 188, 239, 272, **287**.
Bessau 207, 209, 237, 240, 266, **287**.
Best, C. H. **283**, **287**.
Bhattacharyya 107, **119**.
Bhattacharjee 106, 107, 109, 110, **119**.
Biberstein 207, 209, 232, 233, 234, 266, **285**, **287**, **291**.
Bicalho 360.
Bieling 469, **489**.
Bieloszabski 269, 303.
Bien 208, 210, 232, 238, **305**.
Biermann, G. 166, 172.
Biggart 224, 251, **287**.
Billquist 237, **287**.
Birch 164.
Bircher, E. 413, **452**.
Bird 110.
Birger **297**.
Bispham 114, 115, 118, **120**.
Bizozzero 338.
Black 206, 236, 237, **286**, **287**.
Blackley 227, 228, **287**.
Blacklock, B. 439, **452**.
Blanchard, M. 448, **452**.
Blanco 365.
Blaze 111.
Bleyer 189, **289**.
Bloch **347**, 469, **490**.
— Br. 201, 209, 210, 229, 266, **287**.
— E. 11, 25, **86**.
Bloom 197, 247, **288**.
Bluhm 237, **288**.
Blumenthal 310, 324, 334, **347**.
— F. R. 237, **288**.
— G. 288.
Boas 329.
Bock 241, **288**, 482, 488, **490**.
Böger 486, 490.
Böing 145.
Boerma, E. 82, **87**.
Boettner **120**.
Bommer **490**.
Bonacci, H. 364, 443, **452**.
Bonne 117.
— C. 384, **452**.
Boone 245, **298**.
Boor **293**.
Bordet 198, **283**.
Borger 215, **292**.
Bormann, v. **120**.
Borodin, W. M. 164, 172.
Borowski 369.
Borst 316, 318, 347.
Bose **120**.
Boshammer **490**.
Boström 216, 288.
Boughton 258, **288**.
Bourne, G. 490.
Boyd 100, 104, 107, 108, 110, 111, 113, **119**, **120**, 200, 205, **294**.
Boyland 335, **347**.
Boynton 169, 170, 172.
Boxmeyer **166**.
Bradford **490**.
Bradley 281, **288**.
Branch 314, **350**.
Brandt 260, **286**, 288, **290**.
Braun **288**.
Bravais 16.
Bray, G. W. 179, 185, 230, 238, 239, 267, 274, 281, **283**, 288.
Brehmer 310, **347**.
Brezina, E. 67, **86**.
Briercliffe 94, 111, **120**.
Brosius 113.
Brouwer **120**.
Brown 275, **288**.
— C. **2**, **86**, 103, 114.
Brown-Tisdall 469.
Bruce 369.
Bruck, C. 189, 198, 233, 283, **288**.
Brumpt, E. 359, 375, 378, 379, 391, 392, 394, 395, 400, 406, 439, **452**.
Brun **123**.
Brunet 241.
Bruni 452.
Brunius, E. F. 197, 198, **283**.
Bruns, O. 69, **86**.
Brutsaert, P. 440, **461**.
McBryde 165, 169, 170.
Bubert 262, 268, **288**.
Buch 164.
Bucher 237.
Buchinger 471, **490**.
Buchholz 475, **490**.
Buck, de 100.
Buckley 164.
Büngeler 216, **288**, 316, 335, 336, **347**, **348**.
Bürger **347**.
Bürker 8.
Bullock 310.
Bullowa **490**.
Bumm 328, **349**.
Burckhardt 229, **288**.
Burnet **288**.
Burt, J. H. 172.
Buschke, A. 229, **283**, 288, 351.
Busson 208, 238, 239, 244, **288**.
Bustillo 113.
Butenandt **347**, **348**.
Buxton, P. A. **452**.
Buzna, D. V. 145, 148, 172.

Cabot 163.
Cabral 106, 111, **120**.
Caceres, R. **452**.
Cahill 164.
Cameron 281, **301**.
Campbell 99, 224, 343.
Campos, E. 427, 437, **453**.
Canal Flijoo **453**.
Canet **120**.
Canon 103.
Carini 369, 388, 389.
Carman 111, **120**.
Carsi, E. M. **458**.
Carton 472.
Casini 104, **120**, **122**.
Catalán, R. **458**.
Cernaianu 147.
Cislaghi 483.
Ciuca 100, 105.
Chacon, R. **458**.
Chagas, C. 354, 355, 356, 357, 361, 363, 365, 366, 368, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 391, 393, 400, 406, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 445, 452, **453**, **454**.
— E. 355, **357**, 386, 389, 391, 392, 393, 395, 405, 412, 413, 416, 420, 421, 440, 447, **452**, **454**.
Chalkly **351**.
Challam 107.
Charpy 277, **291**.
Chatton, E. **454**.
Chandhury 107.
Cheluvarayan **124**.
Chevallier 267.
Chin Kuk Chonn 471, 482, **490**.
Chopra 91, 92, 99, 102, 103, 107, 108, 109, **120**.
Chrometzka **120**.
McChung-Winters 468, 469.
Clapp 314, **350**.
Clark 103, 115, **120**, **122**.
— H. C. 379, 381, 387, 398, 400, 401, 402, 405, 406, 431, 432, 433, 434, 435, 441, **454**.
Clarke 233, **289**.
Clausen 490.
Clements **120**.
Clemesha 113, 116.
Cobe 250, **307**.
Cobler **348**.
Coca, A. F. 185, 228, 229, 230, 231, 233, 235, 236, 237, 238, 265, 274, 275, **283**, 288, **289**.
Coeur 487.
Cohnheim 309.
Cole 169, 170, 205, **293**.
Colmes 275, **289**.
Collier, W., A. 98 365, 445, 448, 449, 450, 454.
Connoway 146.
Cook 312, 315, **347**, **348**.
Cooke 230, 233, 274, 275, **283**, **289**.
Copanaris 96.
Cordes 106.
Cori, C. 327.
Corkill 471, **490**.
Cormack 111, **120**.
Cornejo 357, **362**.

Cornejos, A. **458.**
Cornelson 113.
Corradetti 104, **120.**
da Costa 169.
Courrier **454.**
de Coursey 380, 381, 421, 422, **445.**
Couto, jr. **454.**
Cowell 277, **296.**
Coynt **490.**
Craig **120.**
Cramer 467, **490.**
Criep 266, **289.**
Cronin Lowe 333.
Crowell, B. C. 416, 427, **454.**
Cruz, O. **455.**
Csontos, J. 163, 165, **174.**
Cuenca, H. 381, 382, **454.**
Cuilleret **291.**
Culbertson 451, **454.**
McCulloch 408.
da Cunha 360.
Curschmann 208, 209, 237, **289.**
Curtis 310.
Czerny 489, **491.**

Dahl 264, **289.**
Dalal 99.
Dale 193, 194, 195, 211, 212, 213, 214, **289.**
Dalrymple-Champneys **120.**
Daly 213.
Danbolt 229, **289.**
Dane **348.**
Danziger, F. 19, **86.**
Das Gupta 92, 109, **120.**
Dautrebande 69, **86.**
David 131, 140, 163.
Davidoff 195, **289.**
Dean 224, 265, **289.**
Debré 265, **289.**
— -Busson 470, **491.**
Decourt 91, 106, 107, 108, 116, 118, **120.**
Dedjulin 146.
Deeks 113, 465, **491.**
Deffner 236, 247, 248.
Deissler 187, 195, **289.**
Dehner 258, 260, **289.**
Delage, Y. 180.
Delanöe, M. P. **454.**
Delves 204, **294.**
Demole 466, **491.**
MacDermott 217.
Deronja **121.**
Detering 207, 209, 237, 266, **287.**
Detre 155, 156, 159, 160.
Deusdedit, A. **454.**
Deutsch 332.
Dias, P. 357, 359, 360, 363, 368, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 378, 379, 390, 391, 392, 394, 395, 396, 398, 400, 402, 403, 404, 419, 420, 423, 424, 425, 427, 436, 444, 446, 447, 450, 454, 455, **458.**
Dickens 328, **448.**
Dide 141.
Dieterle **455.**
Dieudonné **289.**
Dikshit 92, **121.**
Dinger 104.
Dios, B. L. 438, **455.**
— L. **460.**
Dittmar 315, **348.**
Dixon 100, 109, 110.
Dobeneck **348.**
Dobnig 153.
Döderlein, W. 25, **86.**
Dörr 171.
Doerr, R. 179, 185, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 195, 197, 198, 199, 200, 201, 204, 205, 209, 211, 212, 214, 215, 216, 223, 225, 238, 245, 271, 273, 276, **283, 289, 300.**
Doflein-Reichenow **455.**
Domagk, Gerhard 308, 315, **348, 351.**
McDonald 331.
Donath, F. 386, 407, **465.**
Donatin 149, 159, 169.
Donovan 369.
Dormanns 339, **348.**
Dorset 155, 159, 166, 164.
Douglas, J. C. **87.**
Downs 190, **303.**
Dragstedt 213, 281, 288.
Drennan 224.
Drenowsky 109.
Drew 131.
Dreyfus 342, **348.**
Drigalski, v. 470, 484, **491.**
Drinker, Th. 2, 84, **86.**
Driollet 399.
— E. **458.**
Drucker 241.
Druckrey 215, 216, **289.**
Drummond 466, **491.**
Dürck 426, 433, 434, 435, **455.**
Dugdale **121.**
Dumont 470, **491.**
Dunbar 227.
Duncan 106, 111.
Dungen, v. 198.
Dungern, E. v. 283.
Dunkin 170.
Dunn 121, 379, 381, 387, 398, 400, 401, 402, 405, 406, 431, 432, 439, 441, **454, 455.**
Dunscombe 107, 118, **121.**
Dupoux **120.**

Ebel 488, **491.**
Eberbeck 141.
Ebert 211, **289, 291.**
Echemendia **121.**
Ecker 241, **295.**
Eckhardt 112.
Edlbacher 332, 333, **348.**
Ehrhardt 476.
Ehrlich, Paul 179, 186, 188, 192, 193, 198, 199, 201, 205, 206, 218, 276, **283,** 289, 315.
Eichholtz 92, 95.
Eichholz 473, 469, 491.
Ejercito **121.**
Elder 381, 384.
Ellis 254, **289.**
Emerson 324.
Enders 196, **307.**
Enescu **122.**
Engel 250, **289.**
Englmann 69, **86,** 342, **348.**
Ensbruner 208, 237, **289, 303.**
Eppinger 266, **289,** 324, **347.**
Epstein 473, 483, **491.**
Erben **491.**
Erdmann, Rhoda 330.
Erhardt 278, **303.**
Erich **348.**
Erlenmeyer 205, **286, 290.**
Esch 340.
Escomel 381, 382, **455.**
Etchepare, J. **455.**
Etinger-Tulczynska 191, **290.**
Eugster, J. **455.**
Euler, v. 472, 473, 474, **491.**
Evans 319.
Ewert 187, 266.
Exempliarskaja, E. 451, **461.**
Eyer **287.**

Fabisch **349.**
Fabry **121,** 201, **290.**
Fa-Chu-Chang **125.**
Fahr 269.
Fahraeus, R. 178.
Fairley **121.**
Farinaud 107, **121.**
Farmer 276.
— -Loeb 276, **290.**
Fasching-Bauer 256, 290.
Fatumara 167.
Favia, G. de 455.
Feijoó, E. **461.**
Feijro, E. 366.
Feit **305.**
Fekete 137.
Feldberg, W. 212, 213, **283, 286, 290.**
Felix 147.
Fellner 235, **290.**
Fernan-Nunez **121.**
Fernando **121.**
Fernbach 205, 240, **290.**
Fernholz **348.**
Fiandaca 333.
Fibiger 310.
Field 107, 111, **121.**

Figley 265, **304.**
Findeisen, W. 11, **86.**
Findlay 469, **491.**
Fingerland 208, **290.**
Finn, L. 2, **86.**
Fischer 92, 93, 95, 109, 118, **121**, 344.
— A. 330, 344, **348.**
— E. 196, 198, 200, 245.
— H. 324.
— Gustav **283.**
— O. 269, **290**, 291.
Fischer-Wasels, B. 269, **283**, **290**, 316, 318, 336, 343, **348**, **349.**
Fischl 101, **121.**
Fitte, O. A. **455.**
Flack 111, **121.**
Flandes Bernal **119.**
Floriani **121.**
Flückiger 168.
Forssberg 469, **491.**
Forssmann, J. 196, 197, 198, **283**, **290.**
Forssner 269, **290.**
Fourneau 91, 98.
Foy 108, **121.**
Fox 482, **491.**
Fraenkel 252, **290**, 316, **348.**
Fraentzel 252, **290.**
Frank, A. 467, 491.
— M. 468, 471, 491.
Franke, G. 18, **86.**
Franz 281, **290.**
Fraser 475, 479.
Freeman 218, 235, 239, 272, 274, 275, **291.**
Frei, W. 237, 240, 266, **291.**
Freudenberg 483, 491.
Freund 310, 323, 345, **348.**
— J. 200, 233, 241, **291.**
Friedberger 189, 190, 195, 276, **291.**
Friede 195, 245, 246, **291**, **297.**
Friedli 245, 246, 247, **291.**
Frölich 216, 217, 219, **291.**
Fuchs **291.**
Fuhs 234.
Furth 196, **300.**

Gaddum, J. H. 264, 284, **291.**
Gaertner 276, **291.**
Gagyi, v. 482, **491.**
Galanowa 297.
Gallagher 233, **289.**
Galliard, H. 391, 434, 442, 443, 446, **455.**
Gambell 437.
Gaminara, A. 390, **455.**
Ganguli 92.
Ganguly 102, **120.**
Ganslmayer 159, 162.
Ganter 473, **491.**
Gara, v. 479, 491.
Garin **121.**
Garvis 94, **122.**
Gaud 116, **121.**
Gate 147.
Gaté 277, **291.**
Gay 223, 291.
Gebauer-Fuelnegg 213.
Geer, de 385.
Geiger, W. 129, 130, 148, 149, 152, 157, 163, 164, 168, **173**, 175, **176.**
Gentscheff **121.**
Georghegan, A. 389, **455.**
Georgi 200, 210, 269, **290**, 291.
Gerdon 208, 238, **291.**
Gerlach, W. 219, **291.**
Germinal 399, **458.**
Gerson 472.
Gessler 215, **291**, **292.**
Gfrörer **87.**
Ghosh 91.
Giardino 440.
Gibson, F. H. 69, **87.**
Giemsa 96.
Gilbert 117, **125.**
Gildemeister 145.
Gill 99, 114.
Gilson 208, **292.**
Giordano, M. **455.**
Giorgi, G. 69, **86.**
Giovannola 98, 114.
Girard 200, **289.**
Girndt 92.
Giroud **300**, **301**, **491.**
Glässer 132, 139, **173.**
Glanzmann **491.**
Goebel 203, **285.**
Goethe 179.
Götz 208, **302.**
Goldsmith 111, **121.**
Gollerkeri 99.
Gomez **122**, 400.
Gonder 406.
Gonzáles, G. E. 401, **456.**
Gosio **121.**
Gossler 406.
Govi, L. 458.
Govindasvamy 94, **121.**
Gräub, E. 158, **173.**
Graf, A. **175.**
Graff 224, **292.**
Grassi 97.
Gratia 208, 241, **292.**
Grayson **121.**
Green 92, 94, 95, 111, 465, 470.
Greenburgh 232, 233, **301.**
Greene, M. R. 468, 475, **491.**
Groeneveld, J. F. 82, 84, 85, **87.**
Groll 215, **292.**
Gross 241, **292**, 341, 343, **348.**
Grossmann **121**, 482, 488.
Grove 190, 211, 233, 234, 237, 268, **292**, **304.**
Grow 232, **292.**
Gruehl 192, 208, 209, 210, 233, 238, **301.**
Grünmandel **291.**
Grütz **349.**
Grundmann 207, 266, **299.**
Grunke 488, **491.**
Günsberger 269, **290.**
Günther, D. **173.**
Guerini 378, **459**, 469.
Guerreiro, C. 360, **455.**
Guetz 162, **173.**
Gundel 468, **492.**
Gupta, das 99, **120.**
Gutdeutsch, H. **460.**
György 193, 209, 232, 233, **292.**
Györgyi 468, 473, **492.**

Haag 211, 237, 275, **292**, **293.**
Hackett 112.
Hackmann 348.
Haendel 145, 190, **305**, 334, **351.**
Hässler **290.**
Hagedorn 474, **492.**
Hahn 466.
Haidinger, H. 144, **173.**
Halber 269, **294.**
Hallauer 197, 200, **289.**
Hamburger **293.**
Hammet 330.
Hanafin 92.
Hanhart 186, 209, 237, **293.**
Hanke, W. 477, 485, **492.**
Hansen 206, 226, 228, 229, 232, 239, 271, 274, 275, **287**, **293.**
Hanzlik 216, **293.**
Harde 472, 475, 482, **492.**
Harkavy 209, 237, **293.**
Harley 230, 236, 240, 274, **293.**
Harris 489, **492.**
Hart de Ruyter **492.**
Hartmann, M. 354, 371, **455.**
Hartoch 190, **291**, 319.
Hase, A. 385, 386, 388, 389, 391, 395, **456.**
Hashimoto 195, **301.**
Haslewood **347.**
Hasselmann **121.**
Hasskó 276, **293.**
Hauer 109, **121.**
Haurowitz 204, 206, **293.**
Hausen 209, 231.
Haussner 269, **293.**
Haxthausen 208, **293.**
Hay 111.
Hayashi 335, **348.**
Hayes **122.**
— Fred M. **173.**
Hebald **293.**
Hebschinsky 343.
Hecht 90, 91, 94, 95, 96, 102, **122**, **123**, 338, 340, **348.**
— O. 208, **284**, **293.**
Hecke, Friedrich 131, 171, **173.**

Hegyeli, Z. 160, 162, 163, 164, 165, **173**.
Heidelberger 191, 201, 202, 203, 205, 234, 245, 247, **285**, **293**.
Heidenhain 311, **348**.
Heimann 204, **293**.
Heinemann 266, **293**.
Heinicke 475, **492**.
Heinlein 266, **293**.
Heizer 254, **293**.
Hektoen 200, 204, 205, **293**, **294**.
Hell, H. 164, **173**.
Hellmann, K. 19, 25, **86**.
Hemprich 269, **294**.
Henninger, E. 146, 172, **492**.
Henry **120**, 229, **294**.
Hepner **290**.
Herbrand **492**.
Herbst, R. 64, **86**.
Herbstreith, H. **176**.
Herman 232, **292**.
Hermannsdorfer 472.
Hernandez, Gomez **122**.
Herrera, J. Ch. **459**.
Herthle 269.
Hess, Alf. 467, **492**.
Hesse 342.
Heubner 208, 241, 310, **348**, 485, **492**.
Heukelom, van 111.
Heux, Le 92, 93.
Hewett 312, **347**, **348**.
Heymann 5, 469, **492**.
Hieger 312, **347**, **348**.
Higashi 245.
Hilding, A. 22, **86**.
Himmelberger 145.
Hindhede 349, 472, **492**.
Hirszfeld 205, 234, 269, **294**.
Hirt, G. 133, **173**.
Hlavacek 224, **294**.
Hoare, C. A. 367, 368, 444, 456.
Hochrein, M. 280, **284**, **294**.
Hochwald 281, **294**, 319, 473, 486, 488, **492**.
Hoeppli, R. **461**.
Hörnicke, E. 69, **86**.
Hoffmann, C. C. 387, **456**.
— F. 148, 149, 169, **173**.
— Frederick 338, 339, **348**.
— W. H. 394, 395, 396, 408, 440.
Holm, K. 476, 477, 484, 485, **492**.
Holmes 213, 238, 243, 244, **285**, **296**, 471.
Holsen 473, 477, **492**.
Holthusen 342, **348**.
Holtz 343, **350**.
Homma 224, 245, **291**, **294**.
Hooker 200, 205, **294**.
Hoops 94, 99, 104, 107, 108, 110, 111, 112, 114, **122**.
Hortega **425**.
Hosepian 195.
Hoskins 158.
Howard 241, **295**.
Hruszek 294.
Huber 256, 258, 268, **294**.
Huff 97.
Hugo **300**, **301**.
Hullshoff **122**.
Hupbauer, A. 133, 164, 169, 170, **173**.
Huron 237, **305**.
Hutyra, von 146, 155, 157, 158, 167, **173**.
Hymans 229, **301**.

Jackson 208, 238, **295**, **301**.
— R. 163, **174**.
Jacobs 203, **297**.
Jadassohn, J. **284**, **287**, **294**.
— W. 185, 202, 206, 207, 209. 218, 224, 229, 232, 234, 235, 236, 237, 240, 275, **284**, **294**,
Jaffé 237, 288.
Jakowlew, W. A. 164, **172**.
Jamagiwa 311.
James 99, 100, 101, 104, 105, 117, **120**, **122**.
Jankauskas, St. 159, **174**.
Jansen 17, 46.
Janson 241.
Jantzen 95.
Janzi, E. Z. 359, **458**, **459**.
Jarvis 100, 109, 110.
Jauregg 99.
Jeans-Zentmire 466, **492**.
Jemma **122**.
Jeney, v. 482, **492**.
Jenke 473.
Jerace 114.
Jeziersky 254, **294**.
Jörg, M. E. 414, 417, 425, 427, **459**.
Jörgensen 480.
Johannessohn **122**.
Johnson, C. M. 381, 422, 445, **456**.
Jonas 343, **347**.
Jones, W. B. 11, **87**.
Jordan **294**.
Jost 195, 220, **303**.
Junge 95, 117.
Jungeblut 482.
Junker 310.
Jusatz, J. H. **122**, 464, 470, 477, 479, 481, 484, 485, 486, 487, 489, 492, 493.

Idelsohn, Fr. **459**.
Indovina 333, **348**.
Inhlin-Dannfelt 209, 230, 232, **302**.
Innes **122**.
Ishihara 189, 190, **294**.
Ishikawa 2, **86**, 311.
Iturbe, J. 401, **456**.
Iwanoff 190, **294**.
Izagnirre, A. **452**.

Kämmerer, H. 210, 229, 230, 238, 239, 240, 267, 274, 279, 281, **284**, **295**.
Kahlbaum 12.
Kahn 195, 217, 266, **295**.
Kaijser 117.
Kaiserling 195, 196, 269, **295**.
Kallós, Paul 178, 187, 194, 198, 199, 200, 203, 207, 208, 209, 212, 216, 221, 222, 223, 224, 226, 235, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 247, 248, 249, 251, 264, 265, 266, 269, 270, 271, 278, 279, **284**, **295**, **299**.
Kallós-Deffner, Liselotte 178, 194, 198, 199, 200, 203, 208, 216, 226, 235, 269, 270, 278, 279, **284**, **295**.
Kamchorn 254, **290**.
Kamekura 276, **295**.
Kang 94, **122**.
Kannitz **290**.
Karasawa 207, **295**.
Kariadi 109, **122**.
Karsner 241, **295**.
Katz, J. H. 69, **87**.
Kaufmann, A. 65, 70, 73, 82, **87**.
Kayser 208, 224, 279, 296.
— R. 2, 11, **87**.
Kawase-Osoma 335, **348**.
Keeler 237, 240, **288**.
Kehar 95, 96.
Keher, R. A. 364, 365, **456**.
Kellaway 211, 213, 277, **289**, **296**.
Kellett 196, **296**.
Kenda, J. 153, **174**.
Kendall 196, 202, 213, **296**.
Kennaway 312, 344, **347**, **348**, **349**.
Kennedy 237, **296**.
Kerl 232, **285**.
Kjär 467, **493**.
Kiebanowsky 241, **296**.
Kikuth 93, 97, 98, 99, 116, **120**, **122**.
King 91, 487, **488**.
Kingsbury 94, 103, **122**.
Kirschbaum 102, 104.
Kishioka 269, **296**.
Kitamura 275, **306**.
Kitchen 104.
Klein 311, **349**.
Kleinschmidt 468, **493**.
Klemensiewcz **461**.
Kligler 109.

Klinge 195, 196, 220, 221, 269, 271, **296**.
Klopfer 366.
Klopstock, A. 198, 200, 202, 203, **296**.
— F. **296**.
Knepper 195, 220, 269, 276, 281, **296**.
Knott **296**.
Knowles 99.
Koch, Josef **349**.
— Robert 112, 179.
Köbe, K. 147, **174**.
Köhler 333.
Költzsch 469.
König 482, **493**.
Königsfeld 237, **296**, **300**.
Königstein 236.
Koessler 195, 256, 258, 268, **294**, **296**.
Köstenblatt 329, **351**.
Köster 481, 486, 487.
Köves, J. 155, 159, 160, 164, **174**.
Kofoid, C. H. 374, 386, 407, 408, 443, 446, **456**.
Kogan 223, **297**.
Kollath 479, **493**.
Kollonay, A. 165, **174**.
Komp 103, 115, **122**.
Kondi 108, **121**.
Konjetzny 309, 342, 345, **349**.
Korteweg 104.
Kotikas 108, **122**.
Kountz 266, **285**.
Koves 133.
Kramer 235, **306**.
Kranenburg, W. R. 82, 85, **87**.
Kraus 190, **297**.
Krause 98, **305**.
Krauspe 220, **297**.
Krauss, R. 357, 410, 413, **456**.
Kraut 328, **349**.
Kreitmair 473, 469.
Krenzer 208, **297**.
Krishan 103.
Kritschewski 195, 245, 246, 247, **297**.
Kröber 111, 118, **122**.
Krüger, H. 147, **174**.
Krukenberg 316.
Kudicke 365.
Kügelgen, von Bagnar Berg **493**.
Kühnau 466, 489, **493**.
Küstner 234, 235, 236, **301**.
Küttner 342.
Kupffer 142.
Kurtz 204, **297**.
Kusama 195, 246.
Kutscher 332.
Kutscherenko, J. 147, 148, 172, **174**, **177**.

Laas, E. 435, **457**.
Labouchère 201, **287**.
Labuschagne 117.
Lacassagne 316, 317, 342, **349**.
Lacorte, A. **456**.
— El. 361, 410.
Lafond, A. 384. **456**.
Lahiri **122**.
Lahmann, H. 472.
Laidlaw 170.
Lall 103.
Lamy 265, **289**.
Landsteiner, K. 198, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 240, 245, 247, 276, **284**, **297**.
Lang 219, 222, 223, 224.
Lange **174**, **349**.
Langen, de 95, **122**.
Langstein 471.
Larisch 474.
Lasch 280, 485, **493**.
Lasowsky 223, **297**.
Lassen 468, 469.
László 163, 164, **174**.
Lauber 472, 473, 479, 484, **493**.
Laubmann 484, **493**.
Lauf 203, **297**.
Lammen **174**.
Leake 236.
Leblond **493**.
Lederer, E. 5, **87**.
Lee 250, **307**.
Lega 104, **122**.
Leger 406.
Lehmann-Facius 269, **297**, 315, **349**.
Lehmann, Gunther **1**, 3, 9, 18, 26, **87**.
— K. B. 2, 3, 18, 26, **87**.
Lehner, E. 229, 284, **297**.
Lehmann, W. 233, **297**.
Leichtentritt 474, 476, **493**, **494**.
Leishman 369.
Leitner 279, 280, **297**.
Lemierre 258, **297**.
Lemke 483, **494**.
Leo 205.
Léon-Kindberg 258, **297**.
Lepos 170.
Lesigang 209, **297**.
Lesser, G. **456**.
Lestoquard 149, 159, 169.
Letterer 269, **297**, **298**.
Leuenburger 341.
Leupold 269.
Lévesque 258, **297**.
Lewin **351**.
Lewis, Th. 195, 211, 212, 214, 233, **284**, **296**, **301**.
Levy 482.
Leijden, v. 252, **298**.
Lichtwitz 226, 266, **298**.
Liek 341, 344, **349**.
Lima de, Aranjo **119**.
Lindenberg 369.
de Lindvan Wijgarden 92, 93.
Ling **126**.
Linz 241, **292**.
Lipkin 91.
Lipschütz 349.
Litzner 280, **298**.
Lôbo Leite 411.
Lochtkemper 50, **87**.
Loeb 206, 276, 316.
Löffler, W. 281.
Loeser 327.
Löwenstein 171.
Longcope 190, 211, **298**.
Lonten 266.
Lopez Sanchez 160, 165, **174**.
Lorentz 466, 471, **494**.
Lotze 487, 488, **494**.
Lubarsch 324.
Lucas, A. M. 22, **87**.
Ludovici 111.
Lührs 157, 164, **174**.
Lüttschwager 144, 174.
Luisada 268, 280 **298**.
Lukow, B. 68, **87**.
Luten **285**.
Lwoff, M. 443, **456**.
Lymann 487, 488, **494**.

Maas, Th. A. 179, 209, 210, 230, **284**, **298**.
Maccolini 107, 113, 118, **124**.
MacHenry **287**.
Machado, A. 360, 395, **455**.
Machenry **283**.
Machiafava 103.
Macial 388, 389.
McIntosh 224, **294**.
Mackay 465, 470, 494.
Mackenzie 236, **298**.
Macphail 113.
Madsen 206, 480.
Maggio, C. 389, 410, 411, **456**.
Mainoli, M. **459**.
Majumder 92, 111, **121**.
Malamos 99, 101, 102, **123**, 381, 384, 405, 406, 429, 430, 432, 433, 434, **456**.
Maldonado Sampedo **122**.
Malmberg 473.
Mancke 280.
Mangu, Constantinescu **122**.
Manninger 128, 146, 163, 164, 165, **174**.
Manifold 100, 109, 110.
Manson 92, 94, 101, 106, 107, 109, 111, 115, **122**.
Manoiloff 233, **298**.
Manteufel 237, 238, 239, 244, **298**, 375, **456**, 480, **494**.
Manwaring 195, 204, 245, 246, **297**, **298**.
Marangoni **123**.
Marchand 256, **298**.
Marini **120**.
Markin 236, **298**.
Marino 115, 245, **298**.

Marks 96.
Marrack 201, **298**.
Martland 341, **350**.
Masen 91.
Massa Sassi, M. **456**.
Masugi 220, **268**, 269, 271, 299.
Mathies 195, 269, **295**.
Mauric **300**, **301**.
Mauss 90, 96, **123**.
Mauthner 488.
Mavro-gordato, A. 2, **87**.
Mayer, A. 211, **294**, **299**.
— M. 365, 373, 375, 381, 416, 418, 419, 420, 422, 428, 432, 439, 440, 441, 446, 447, 448, 450, **457**.
— Martin 92, 106, 107, 108, 109, 110, 112, **123**.
— R. L. **305**.
Mayneard **348**.
Mazza, S. 355, 356, 357, **359**, 362, **363**, 371, 378, 382, 383, 389, 390, 394, 395, 398, 399, 401, 402, 403, 405, 410, 412, 414, 417, 422, 423, 424, 425, 427, 436, **457**, **458**, **459**, **460**.
Mederberger 473.
Megano 104.
Megrail 276, 307.
Meinicke 147.
Meissner 154.
— G. 479, **494**.
Meiter, E. S. 69, **87**.
Meldau, R. 19, **87**.
Mellanby 465, 470, **494**.
Melli 238, **298**.
Mello de **123**.
Meltzer **298**.
Memmi 92, 93.
Meneses Hoyos **123**.
Menkin, V. 217, **298**, **299**.
Menon 94, **123**.
Mer 109.
Merk 465.
Merz 333.
Messerlin 107, 116, **121**.
Meyer, E. 467, 482, 494.
— K. 196, 200, 202, 211, 212, 299, **302**.
— R. 309, 310.
Mezincescu 113.
Michaelis, L. 198, **284**, **299**.
Michalka, J. 127, 128, 134, 135, 140, 154, 159, 160, 162, 163, 164, 167, 168, **174**, **175**.
Michelazzi 241, **299**.
Miescher **299**.
Miessner, H. 129, 130, 131, 162, 163, **175**, **176**.
Mietzs 96.
Mietzsch 90, **123**.
Migonnow 268, **299**.
Milford 206, 275, 288, **299**.
Milhand 466, **494**.
Miller, J. W. 355, 378, 381, **460**.
Min Sein **123**.
Minami 325.
Minning, W. 362, 363, **460**.
Missiroli 112, 114, **122**.
Miyahara **123**.
Miyara, S. 362, 389, 398, 399, **459**, **460**.
Moberg **123**.
Mönckeberg 254, **299**.
Mohler **175**.
Moll 484, **494**.
Moldovan 245, 276, **289**.
Mollow **123**.
Monier **123**.
Montaña, A. 359, **459**.
Monteiro 109.
Mookthar **123**.
Moore 113, 116.
Moreau **123**, **124**, **125**.
Morell **288**.
Morenas **123**.
Morgenroth **283**.
Moritz 241, **295**, **299**.
Morley 241, **299**.
Moro, E. 193, 209, 232, 233, 240, **284**, **285**, **292**, **293**, **299**.
Morris 273, **299**.
Morton 314, **350**.
Mosna 115, **123**.
Moss **121**.
Mouriquaud 487, 488, **494**.
Much, Hans 346.
Mühlens 92, 95, 98, 101, 106, 107, 108, 109, 110, **123**, 378, 447, **460**, **462**.
Müller **175**.
— Johannes v. 308, 323, 324.
— P. Th. 468, 479, **494**.
Müssemeier **175**.
Muggleton 106, **122**.
Mullcnix 213.
Mulliga 103.
Munk 207, 266, **299**, **460**.
Munter 275, **285**.
Mukerjee 99, 103, **120**.
Murata, F. 487, **494**.
Muresan **123**.
Mutsaards 214, **286**.

Naab **123**.
Nachmann 209, 226, 231, **293**.
Nafziger 472, 479.
Nagel 213, **286**.
Nägeli, O. 235, **299**.
Nägelsbach 109.
Nägler, K. 438, **460**.
Nakashima **119**.
Nall **123**.
Nassan, N. 467, 469, **494**.
Nastiri de Fischer, C. 459.
Nathan, E. 197, 202, 203, 207, 208, 209, 234, 237, 238, 266, 269, 270, 271, **299**, **302**.
Nattan-Larrier, L. 437, **460**.
Nauck 99, 102, **123**, 365, 405.
Naumann 109, **123**.
Naumoff, W. A. 137, 172.
McNeal 442.
Neber **333**.
Nefflen 328, **349**.
Negelein 327.
McNeil 374, 443, 446, **456**.
Neiva, A. 397, **460**.
Nepie
Neubauer 324.
Neuberg 324.
Neuhaus 326, 328, 342.
Neumann 93, 95, 106, **351**.
Neuschloss 334.
Nevarez **123**.
Newman 107.
Nicol **122**.
Nicolas 116, **119**.
Nicolle 191, **299**.
Nieberle, K. **175**.
Niederbäumer, H. 65, **87**.
Niederberger 473.
Niekerk van **305**.
Nieschulz, O. 446, **460**.
Nieto **123**.
Niimi, S. 446, 449, 450, **460**.
Nino, F. L. 357, **359**, 387, 390, 410, 412, 413, 438, 440, 441, **460**.
Nissl, F. 190, **300**.
Nissenbaum 92.
Nitsen, van 104, 113, **123**.
Niven 107, 111, 112, **121**.
Nocht 92, 106, 107, 108, 109, 110, **123**.
Noguchi 381, 382, 460.
Nonnenbruch 336, **350**.
Nono 98.
Novotny 190, **297**.
Novy 442.
Nöller, W. 442, 443, 444, **461**.
Nusshag, W. 135, 139, 158, **175**.

Obermayer 201, 202.
Ochse 196.
Oelkers 335, **350**.
Oelrichs 468, 469, 470, 474, **494**.
Oesterlin **123**.
Ogata 208, 238, 244.
Oguni 167.
Ohiwa 206, **300**.
Okazaki 236, **300**.
Olle, Rod 357, **459**.
Opie, E. L. 195, 196, **300**.
Oppenheimer 266, **300**.
Oriel, G. H. 269, 276, **284**, **300**.
Orth 331.
Orudschiew 197, **300**.

Oschinsky 207, 209, 266, **287.**
Ostertag, von 155, 167.
Ottenstein 329, **350.**
Otto, R. **123**, 179, 186, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 206, 209, 236, 271, **284**, **300**, 488.
Overbeek 111, **125.**
Owens 5.
Oyarzabae, J. O. **463.**

Pagel 194, 208, 209, 212, 221, 222, 223, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 247, 248, 249, 251, 260, 264, 265, 266, **295**, **300**, 468.
Palemedi, B. **459.**
Panisset 159, **175.**
Papakosta 147.
Paranos 369.
Parcerisa, P. J. **459.**
Parma, Bart **460.**
Pastinsky 329, **350.**
Patot **305.**
Paul 475.
Paulsen, E. 18, **87.**
Paupard 277, **302.**
Pave 164.
Paz Calderon **123.**
Pareja Coronel **123.**
Pedden 281, 301.
Pedersen 191, 205, 234, **293.**
Peipers 207, **301.**
Peitmann 476.
Pély 475, **494.**
Penna, de 452.
Pentimalli 328, **350.**
Pereia **124.**
Perez 438.
Perianu **119.**
Peristerres 108, **121.**
Perutz **301.**
Perwitzschky, R. 2, 25, **87.**
Peter, F. M. 88, 90, 95, 98, 99, 106, 113.
Petrocchi, J. 378, **460.**
Petroff **124.**
Petrusic 153.
Peyton-Rous 311.
Pfannenstiel 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 484, 485, 489, **494**, **495.**
Pfeiffer, H. 269, 301.
— R. 188.
Pfeil 343, **350.**
Pfeiler, W. 146, 147, **175.**
Phelps 95.
Philippe 482.
Pilcher II 233, **301.**
Pickens 164, 175.
Piebenga 109.
Piltz 269, **307.**
Pillai **124.**
Pincussen 324, **347.**
Pines 229, **301.**
Pinto 384.
— Sonza 114.
Pirajadu, Silva **452.**
Pick, E. P. 195, 198, 200, 201, 202, 276, 278, 281, **284**, **286**, **301.**
Pirquet, Cl. v. 178, 179, 182, 183, 184, 185, 188, 189, 198, 207, **284**, **301.**
Plaut 241, **301.**
Poelma 164, **175.**
Pollak **293.**
Polonyi 482, **495.**
Ponselk 442.
Ponte, del 391.
Popper **290.**
Porry 406.
Porter 159.
Poscheliujnaja 215, **285.**
Posselt **301.**
Poulsson **495.**
Pourbaix 335, **350.**
Powley, J. O. 133, **175.**
Prausnitz, C. 234, 235, 236, 269, 276, **284**, **291**, **301.**
Preisz 155.
Prell **350.**
Prenner 238.
Prigge **495.**
Prinz 160, **175.**
Pröscholdt 135, **175.**
Prokopovicz-Wierzbowska 294.
Proniewitz 159.
Propovicin 473.
Puglisi 452.
Putschar 343, **350.**

Quantl 478.
Quednau 68, 69, **86**, **87.**
Queipo, Camo **124.**
Quervain, de 235, **299**, **463.**

Rackemann 209, 230, 231, 237, **301**, **304.**
Radot 233.
Radojcic 107, **124.**
Radvan **119.**
Ragiot **124.**
Raimond 277.
Raimondi, S. **461.**
Rajka 229, **284**, **297.**
Ramon 171.
Ramos **124.**
Ramsay 112.
Ramsdell 233, **301**, **305.**
Ramsden 91.
Range 149.
Rao **124.**
Ratner 192, 208, 209, 210, 231, 232, 233, 237, 238, **301.**
Raymond **302.**
Razgha, A. von **461.**
Reding **324.**
Reed 164, **175**, 281.
Regendanz, P. 434, 441, 446, 451, **461.**
Rehde **124.**
Rehn 341, **350.**
Reichel 151, 237, **302.**
Reimann 330, **350.**
Reichenow, E. 355, 357, 362, 365, 379, 380, 381, 387, 395, 398, 401, 403, 405, 409, 412, 430, 432, 434, 435, 439, 441, 443, 444, 445, 446, 447, **461.**
Reichmann 28.
Reiss 319.
Reiter 269, **305.**
Remy 201, **305**, **306.**
Rettie 224, **288.**
Reyher **495.**
Reyntjens **124.**
Ribbert 309.
Rice 114.
Richard, G. 180.
Richet, Ch. 179, 180, 181, 182, 191, 207, **284**, **302.**
Riedmüller 207, **294**, 467, 495.
Riehl **291.**
Riehm **302.**
Rigler 195, 196, **302.**
Risquez, J. R. 388, 461.
Rittman 280, **302.**
Rivas **124.**
— C. T. de 380, 381, 422, 445, **456.**
Rivera 164.
Rix 476, **494.**
Robert **124**, 229, **302.**
MacRobert, R. G. 381, 382, **461.**
Robertson 473, **495.**
— A. 387, 401, 439, **461.**
Robin **124.**
Robinson 266, **285.**
Rocha, da **124.**
— -Lima, H. 365, 374, 391, 409, 416, 418, 420, 421, 422, 428, 432, 439, 446, 447, 448, 450, 454, 457.
Rodenwaldt 112, **124.**
Rodigures **124.**
Rodhain, J. 437, 440, **461.**
Roehl 96, 97, 98, 106.
Rogers 104.
Rojas 113.
Roepke 147.
Roffo 318, 322, 343, 344, **350.**
Roger 149, **174.**
Rohonyi 133.
Rohonyi, Nikolaus **176.**
Roller 297.
Romaña, C. 356, 357, 358, 389, 397, 398, 399, 401, 403, 405, 412, 423, 424, 436, **458**, **459**, **460**, **461.**
Romero, C. J. **461.**

Rominger 472, **495**.
Rosa 93, 107, 113, 118, **124**.
Rose **495**.
Rosenbaum 232, **285**.
Rosenberg **293**.
Rosenbusch, F. R. 389, 395, 410, **456**.
Rosenthal, O. 468.
Roskin, C. 451, **461**.
Rosner 322, **350**.
Ross, Ronald 112.
Rossi, P. 158, 169, **176**.
Roth 196, **302**.
Rothlin 242, 278, **302**.
Roulet 220.
Roux, Le 93.
Row 99.
Roy 91, 102, **120**.
Rozeboom, L. E. **461**.
Röhrer, H. 131, **175**.
Röper, E. 352.
Rössle 215, 216, 217, 218, 219, 220, 224, 240, **302**.
Roessli 201, **302**.
Ruchelli, A. 359, **460**.
Ruge 95, 106, 107, 108, **124**.
— H. 352, 372.
— R. **462**.
Rupp 193, **302**.
Ruppert, F. 133, 135, 164, **176**.
Russel 98.
— Amies 114.
Ruyter-Rosenthal-Hart-de 468.
Ruzicka 318, **350**.
Rusznyak 483, **495**.
Rühl 266, **302**.

Saby **302**, 727.
Sachs, H. 197, 198, 199, 200, 201, 202, 204, 205, 206, 269, **284**, **302**.
Saito 2, **87**.
Salah **124**.
Salén 209, 230, 232, **302**, 488.
Sallenbach 232, **302**.
Salvatore 333.
Sambali **124**.
Samson 208, **302**.
Sanarelli 240, **302**.
Sanchez, Belmont O. **458**.
— Lopez 160.
Sandarasagara **121**.
Sanders **124**.
Sandoz 280.
Sanjurgo, H. E. 398, 399, 459.
Saretz 482.
Sarkar 114.
Sarnowiec, W. 148, 149, 169, 176.
Sasaki 314, **350**.
Sato, K. 268, 269, 280, **298**.
Satoh **124**.
Sauerbruch 472.
Savy 277, **302**.
Scimone 276, **291**.
Schaaf 201, 202, 206, 207, 232, 275, **287**, **294**.
Schablowsky 67, **87**.
Scharlau 474, 475.
Schaudinn 101.
Schäfer 471, 495.
Schär **350**.
Scheef 281, **302**.
Scheer, van der **297**.
Schern 155, **176**, 451.
Scherzer 469.
Schick Béla 179, 183, 184, 188, 189, **284**, **301**.
Schiemann 196, 211, 212, **302**.
Schiferdecker 215, **292**.
Schild 213.
Schilf 212, **283**, **290**.
Schilling **347**, **350**.
Schilling-Siengalewicz 269, **302**.
Schinz **351**.
Schittenhelm, A. 179, 185, 197, 199, 209, 210, 214, 219, 223, 224, 226, 237, 267, 278, 279, **284**, **285**, **302**, **462**, **463**.
Schlecht 219, 223, 224, **302**.
Schlossberger 102.
Schmidinger 140, **176**.
Schmiedhofer 164, **176**.
Schmidt **303**, **348**, 469, **495**.
— G. W. 212, **303**.
— H. 190, 197, 198, 201, 206, 217, 233, 237, 252, **284**, **303**.
— -Kehl **303**.
— P. W. 276, **303**.
Schneider, L. 133, 165, **176**.
Scholer 195, 196, **303**.
Schönhöfer 90.
Schreiber, Fr. **460**.
Schreiner 208, 237, **303**.
Schroeder 472, 478, 486, 489, **495**, **496**.
Schultz 193, 194, 195.
Schürch 313, **350**.
Schürmann 397.
— K. **460**, **461**.
Schulemann 90, 91, 92, 93, 99, 105, 106, 110, **120**, **124**.
Schwarz 483, **496**.
Schwarzmann, G. 189, **284**, **303**.
Schweinitz, de 166.
Seastone 206, **303**.
Sebesta 482.
Seckinger 114, **125**.
Sedallian 487.
Seegal, B. C. **289**, **303**.
— B. G. 195, 220.
— D. 195, 220, **289**, **303**.
Seelig 111, **125**.
Segovia, J. C. 379, 381, 387, **492**.
Seidenberg 189, 192, 193, 195, 215, **289**, **291**.
Seiffert **125**.
Seifried 467, **496**.
— O. 141, 144, **176**.
Seitz 147, 130.
Selter 202, 203, **296**.
Selzer 241.
Sen **120**.
Serejski 340, **350**.
Sergent 96, 98, **125**.
Setti 468, **496**.
Sevag 206, **303**.
Seyderhelm 466, **496**.
Shao-Kwang Liu **125**.
Sharma 233, **303**.
Sherrer 234, **303**.
Sherwood 190, 197, **303**.
Shibley 471, **496**.
Shoji 195, 218, **303**, **304**.
Shute **122**.
Sicault 107, 116, 118, **121**, **125**.
Siccart 106.
Siegenbeek van Heukelom 111, **125**.
Siegmund 220, **304**.
Sikl 208, 220, **304**.
Silberkuhl 57, 62, **87**.
Silberschmidt 208, 209 238, 241, 242, **304**.
Silberstein 198, 200, 276, **284**, **301**.
Silbert **293**.
Siliwensky 117.
Silva 391.
Simeons 108, 111, **125**.
Simmer 328, **348**.
Simon 209, 230, 231, **301**, **304**.
Simola 475, **496**.
Simon 341, **350**.
Simonelli, G. 68, **87**.
Singer 101.
Singh 111, **125**.
Sinton 100, 103, 105, 106, 110, **125**.
Sioli 95, 98, 99, 106.
Skramlik, E. v. 19, **87**.
Slatineanu 109.
Sliwensky **125**.
Slosse 325.
Slot **125**.
Slype, van 112, **125**.
Smits 93, 106.
Smith, F. C. **298**.
— Th. 186.
— -Wason **496**.
Smyth 236, **304**.
Snell 250, **306**.
Sobernheim 185, **304**.
Sobky **125**.
Soerono 114.
Soesilo 107, 111, 117, **125**.
Söder 469.
Solomon **121**.
Solomonica **304**, 483, **496**.

Sonak 92, 93.
Sonnenschein **125**, 435, **457**.
Sotiriadès 103, **125**.
Southard 223, **291**.
Sox 204, **297**.
Sonza de **453**.
— Pinto 114.
Spaar 111, **125**.
Spain 190, 233, **304**.
Stadler 235, 474, **496**.
Stähelin 212, **303**.
Standfuss, R. 147, **175**.
Stange 155, **176**.
Stalder **299**.
Stalling 236, **304**.
Stary 336, **350**.
Staub 164.
Steffenhagen **351**.
Stein, E. 337, **350**.
— L. 366, **462**.
Steinberg 224, 265, **304**.
Steiner, A. 170, **176**.
Steinfeld 269, **307**.
Steinschneider 223, **286**.
Steiner-Wourlisch 209, 210, **287**, **304**.
Stemen 275, **286**.
Stepp 467, 472, 477, 489, **496**.
Stern 203, **299**.
Stevens 275, **304**.
Stevenson 339.
Stewart **121**.
Stiner 465, **496**.
Stockinger 209, 210, **303**.
Stoeber 262, **304**.
Stoker 117.
Stolte 465, 467, 471, **496**.
Stolzenberg **350**.
Storm 95, **122**.
— van Leeuwen, W. 208, 210, 229, 230, 232, 236, 237, 238, 239, 267, 277, **284**, **304**, **305**.
Strandgaard 472.
Strobl 232, **285**.
Strohecker **496**.
Strong **350**.
Stuppe **125**.
Suguro 479, 496.
Sulzberger 211, 237, **305**.
Sumner 231, **305**.
Sur 114, **125**.
Sutherland 471, **496**.
Svedberg 191.
Schwartzman 240, 241, **304**.
Sweany 237, **305**.
Swellengrebel 100, 109, 112, **125**.
Schwenker 219, 223, 224, 303.
Szanter 196, **302**.
Szent-Györgyi 466, **496**.

Tachau 232, **285**.
Tadenuma 334.
Taft 275, **286**.
Tainter 281, **288**, **301**.
Takahashi 469, **496**.
Taliaferro 103.
Tanaka 468.
Tankret 91.
Tate 98, 101.
Taute, Max 375, **456**.
Tegoni **119**.
Tejera, E. 380, 381, 382, 401, **462**.
Terakado 167, 168.
Terry 406.
Teutschländer 320, **350**.
Teves **125**.
Tezner 209, 229, 269, **305**.
Thaddea 487, 488, **496**.
Thannhauser 332.
Thelen 336, **350**.
Thiel 68, 87.
Thiers 277, **291**, **302**.
Thommen 229, 245, **283**.
Thomsen **305**.
Thomson, R. M. 2, **86**, 99, 103, 475.
Thonnard 93, 95, 106.
Tichmeneff 254, **305**.
Tillema **125**.
Tillet 191, 203, **285**.
Tirica 245.
Tischhauer, L. A. 165, **176**.
Tiselins 191, 205, 234, **293**.
Tissot **305**.
Tomaschew 165.
Tomasec 169, 170, **176**.
Tonietti 211, 305.
Torrance 487, **496**.
Torre, de la 109.
Torrealba, J. F. 359, 380, 381, 382, **462**.
Torrence 468, 471.
Torres, M. 375, 393, 400, 410, 416, 418, 421, 422, 423, 424, 425, 427, 429, 436, 440, 441, **462**.
Toullec **125**.
Touton, A. 206, **284**, **305**.
Towey 237, **305**.
Traube 334.
Trensz **125**.
Tress **496**.
Trevino **125**.
Trimarchi **125**.
Tropp 91, 95, 96.
Truong-van-Huan **124**.
Tschopp **350**.
Tsujy 223, 224, 269, **305**.
Tuft 233, 236, **305**.
Turner 126, 467, **497**.
Tyska, v. **497**.

Urban 229.
Udalagama 94.
Uhlenhuth, P. 129, 130, 145, 155, 162, 163, 167, 176, 190, 201, 305, 306, 315, **351**, **497**.
Uiker **347**.
Ulrich 207, **285**.
Ultee 109, 113.
Umber 324.
Undritz, E. 208, 209, 241, 279, **306**.
Unger 266, **306**.
Urbach, E. 128, 207, 215, 229, 234, 235, 236, 238, 239, 240, 267, 274, 275, 276, 277, 281, **287**, **306**.
Uribe, C. 397, **462**.

Valcke **126**.
Valentini **126**.
Valenzuela **126**.
Valle, F. A. **460**.
Pasteur-Vallery-Radot 233, 234, 239, 274, **300**, **301**.
Valli 93, 107, 113, 118, **124**.
Vardy 94, 107, 111.
Varekamp 208, 210, 232, 238, **305**.
Varney 196, **296**.
Vassiliades 241, **285**.
Vaubel 220, 269, **306**.
Vaughan 209, 230, **306**.
Vedder 91.
Veil 475, **497**.
Vela Gonzalez **126**.
Veletti 97.
Venkatasubramaniam **126**.
Verth, zur 462.
Vesterdal-Jorgensen 262, 264, 281, **306**.
Vianna, G. 354, 374, 418, 420, 421, 429, 437, **462**.
Vidal **126**.
Villaca **462**.
Villain **120**.
Villegas, C. **462**.
Villela, E. 357, 360, 361, 366, 378, 391, 400, 409, 410, 411, 422, 423, 424, 425, 426, 436, 441, 445, **454**, **462**.
Vincent 98.
Vincke 335, **350**.
Vischer **126**.
Voegtlin 330, **351**.
Vogt **125**.
Volhard 323.
Volterra, M. 419, **463**.
Voorhoeve **126**.

Waaler **296**.
Wagner 99.
Wahlgreen 343, **351**.
Waldbott 250, 306.
Waldmann, O. 140, **177**.
Waldschmidt-Leitz 331, 333, 335, **351**.
Walker 200.
— James **177**.
Walkiewicz 145.

Walla, H. **177.**
Wallace 108, 115, **126.**
Walters 101.
Walthard, H. 269, **306.**
— B. 209, 210, 267, **306.**
Walzer, M. 218, 228, 235, 237, **283, 306.**
Warburg 216, 324, 325, 327, 331, **351.**
Warnat 278.
Warner 262.
Warrington 99, 117.
Wasitzky 232, **285.**
Wassermann, V. 167.
Watermann 328, 333, **351.**
Wats 91.
Watson 112.
Watzke, F. 157, **177.**
Wawo-Roentoe 446, **460.**
Wegelin **463.**
Weichardt, W. 186, 188, 197, 198, 199, 205, 214, 219, 223, 224, 226, 227, 228, 240, 269, 277, 282, **283, 284, 289, 303, 306, 307,** 320, 330, 347, **351,** 366, 450, **463, 497.**
Weil 147, 273.
Weise 91, 92, 93, 95, 96.
Weiss, A. 269, **307.**
Weyland 469.
Welch **126,** 276, **307.**
Welker **294.**
Wells, H. G. 198, 200, 201, 205, 207, 223, 276, **284, 307.**
Welsh **175.**
Wendelberger **290.**
Wendt **351,** 488, **497.**
Wenyon 401, 406, 440, 442.
Werkman 468, 469, **497.**
Werner **126.**
Werngren 438.
Westphal **348.**
Wetzlar-Ligeti 329, **351.**
Whitacker, B. G. 386, **456.**
Wichelhausen 237.
Wickramasinghe **126.**
Widal, F. 239, 267, 272, 274, **284.**
Widenbauer 482, **497.**
Widmer **347.**
Wieland 314, **348, 351.**
Wiemann 158, **177.**
Wigglesworth **120.**
Wijngaarden, van **305.**
Willcox **126.**
Williams **126.**
Williamson 248, **307.**
Wilmer 250, **307.**
Winchester 118, **126.**
Wind 327.
Windaus 314.
Wingler 90.
Winterstein 312, **350.**
Witebsky 193, 201, 209, 232, 233, 269, **292, 307.**
Woglom **351.**
Wolff-Eisner, A. 179, 185, 186, 188, **284, 307.**
Wolfram 274, 281, **306, 307.**
Wood, F. D. 374, 401, 433, 434, 443, 446, **456, 463.**
Woringer 232, 233, 234, **307.**
Worzikowsky-Kundratitz 223, **307.**
Wright 369.
— A. E. 476, 477, **497.**
Wyprovajev 269, **307.**
Yabusoe 351.
Yamagiwa 351.
Yamasaki, S. 440, **463.**
Yao-Keh Chang **125.**
Yo **119.**
Yorke, W. 99, 117, 382, **463.**
Yoshida 314, 350.
Zambra 357, **460.**
Zangger 68, 69, 87.
Zarnski **294.**
Zechnall 278, **307.**
Zeller 139.
Zenker 249.
Zielaskowski 476.
Ziemann, H. 103, 106, 107, 108, **126.**
Zimmerman 278, **307.**
Zinsser, H. 196, 198, 200, **284, 307.**
Zion 164, 165.
Zitzke 209, 210, 229, 232, 237, 267, **283, 287, 307.**
Zoboli 200.
Zofievsky 136, 156, 160, **177.**
Zolog 245, 483, **497.**
Zondek 319, **347, 351.**
Zozaya 200.
Zuccarini, J. A. 378, 389, 431, 432, 433, **460, 463.**
Zurhelle 229, **307.**
Zuwerkalow 147, 148, 172, **177.**
Zwemer 482, **497.**
Zwerew 148.
Zwermer 281, **307.**

Sachverzeichnis.

A-Avitaminose 320.
Abortus, infektiöser 128.
Abteufen von Schächten 27.
Acetylcholin 213.
Acetylcholininhalationen 264.
Acrichin 91.
Adenylsäuren 213.
Adiabatische Ausdehnung 24.
Adrenalin 282.
Adricomius 385.
Affenmalaria 99, 103.
Aktinien 180.
Alanylglycyl 324.
Aldobionsäure 203.
Alexin 475.
Allergie 178, 182, 184.
— Entstehung der 266.
— Erwerbung der 209.
— latente 209.
— menschliche 210.
— potentielle 209.
Allergiebegriff 179, 224.
Allergische Krankheiten 178.
— Reaktionen 482.
Allergisierung, Wege der 198, 207.
Aminopolypeptidase 331.
Anaphylaktische Krankheitssymptome 211.
— — Morphologie der 214.
Anaphylakticher Shock 198.
Anaphylaktogen 182.
Anaphylaxie 178, 179, 180, 190, 219, 225, 228, 236, 271.
— allgemeine 214, 222.
— celluläre 245.
— lokale 181, 214, 216.
— passive 188, 189, 193.
— tierexperimentelle 210, 230.
— Vererbung der 192.
Anaphylaxieforschung, Ausbau der 186.
Anatoxine 171.
Anfallskrankheiten, allergische 282.
Anilin 312.
Anilinkrebse 341.
Anopheles 88, 114.
— minimus 112.
Antianaphylaxie 188, 194, 231, 238, 244, 272, 273.
Antigen-Antikörperbindung 206.
Antigen-Antikörperreaktion 185, 217, 264, 267, 273, 277, 279.
Antigene 198, 199.
Antigenverwandtschaft, biologische 276.
Antikörper 198, 205, 235.
— anaphylaktische 233, 234.
— im anaphylaktischen Organismus 193.
— virulizide 147.
Antikörperbildung 479.
Anthrakose 61.
Antitoxische Immunität 482.
Apiomerus pilipes 397.
Apparat zur Messung des Staubbindungsvermögens 4.
Arbeitsalter 33, 41, 44, 53.
Arginase 331.
Arsen 312, 321.
Arsphenamin 203.
Arthus-Phänomen 195, 241.
Artibeus 402.
Asbestose 56.
Ascaridenantigen 207.
Asthma 226, 278, 279.
— bakterielles 265.
— bronchiale 186, 473.
— — allergicum 227.
— experimentelles 241.
Atebrin 89, 91, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 106, 116, 366.
Atebrinbase 90.
Atebrinbehandlung 108.
Atebrinnachweis 94.
Atebrin-Plasmochin 111.
Atebrin-Plasmochinbehandlung 110.
Atebrinprophylaxe 115, 118.
Ateles pentadactylus 407.
Atembedürfnis 68.
Atemluft, Filterung der 1.
Atemschützer 63, 74.
Atemstrom 18.
Atemtiefe 68.
Atemvolumen 69.
Atemwiderstand 69, 80.
— der Maske 67.
Atepe 111.
Atepetatabletten 109.
Atopie 231.
Atropin 278.
Atropinpräparate 282.
Aujeszkysche Krankheit 128, 129.
Ausatmungsventil 75.
Auslöschphänomen 277.
Auszählverfahren, mikroskopisches 7, 8.
Autoantigene 199.
Autoantikörper 271.
Avitaminosen 469, 470.
Azoproteine 204.

Bacillus anthracis 142.
— bipolaris suisepticus 137, 140, 145.
— pyogenes 142.
— rhusiopathiae 142.
— suipestifer 142, 145.
— suisepticus 142.
— tumefaciens 310.
Backsteinblattern 137.
Bact. Proteus vulgare 147.
— — X 19, 147.
Bakteriologische Diagnostik der Schweinepest 145.
Bang-Abortus 134.
Bariumchlorid 213.
Baumwollflanell 83.
Baumwollfries 83.
Baumwollspinnerkrebs 343.
Bellafolin 243, 248, 278.
Belminus 385.
Benzpyren 322, 335, 336, 337.
Benzpyrenderivate 313.
Bergmannsheil 28.
Bergmannswohl, Krankenhaus 41.
Beriberi 465.
Berkefeld-Kerzen 130.
Bernouillische Gleichung 20, 24.
Berufsgenossenschaft 57.
— für Maschinenbau- und Kleineisenindustrie 50.
Bettwanzen 375.
Bilharzia-Carcinom 310.
Bipolaris-bacillose 129.
Bipolarisinfektionen 144.
Blanket-Treatment 115.
Blanket-Treatment 115.
Blasenkrebse 341.
Blepharoplasten 366.
Blindschächte 27.
Blutbaktericidie 476.
Blutkörperchenzählung 8.
Boutons 139.
Bradyurus calvus 407.
Brandnarbencarcinome 316.
Breslau-Bakterien 146, 474.
Bronchialasthma 265.
Bronchitis 59.
Bronchopneumonie der Rinder 129.
Brownsche Molekularbewegung 11.

Bürkersche Kammer 8.
Bufo marinus 438.

Calciumbehandlung 278.
Calciumcarbonat 13.
Calciumgluconatlactobionatlösung 241, 242.
Calciumpräparate 282.
Calciumtherapie 280.
Campolon 346.
Canis familiaris 407.
Cantharidenblase 236.
Carbonischer Sandstein 27.
Carcinogene Substanzen 312.
Carollia perspicillata 403, 407.
Carpincho 438.
C-Avitaminose 135.
Cerdocyon thousjucundus 438.
Cerodon ruprestis 400.
Ceylon 111.
Chaetophractus 438.
— pannosus 400.
— vellerosus 407, 438.
— — vellerosus 399.
Chagaskrankheit 435.
— Stand der 352.
Chemie der Malariamittel 90.
Chemospezifizität 202.
Chemotherapie 96.
Cherodon rupestris 375.
Chinin 96, 97, 98, 99.
Chinindiosynkrasie 109.
Chinin-Plasmochin 111.
Chinin-Plasmochinbehandlung 113.
Chininsulfat 117.
Chinolinring 90.
Chinoplasmin 109, 117.
Chinoplasminbehandlung 115.
Chloranil-Tetrachlorbenzochinon 90.
Cholecystopathie 227.
Chrysotrix scirens 405, 407.
Cimex boueti 442.
— lectularius 375, 442.
— rotundatus 442.
Cimicidae 375.
Clasmatocyten 419.
Coati 438.
Coelenteraten 180.
Coli-Paratyphusgruppe 146.
Conheimscher Versuch 216.
Conjunctivitis 186.
Conorrhinus dimidiatus 408.
— megistus 354.
Crithidien 376.
Culex pipiens 98.
Culexmücken 98.
C-Vitamin (Ascorbinsäure) 281.
Cynomolgusaffen 432.

Dasypus hybridus 399, 407.
— novemcinctus 387, 399, 400, 407, 408.
Dasypus sexcinctus 407.
— unicinctus 407.
Dauermalaria 112.
Degenerationszeichen 216.
Desensibilisierung 188, 194, 231, 239, 274.
Desensibilisierungsbehandlung 282.
Diagnostik der Schweinepest 127.
Dialysierverfahren nach Abderhalden 147.
Diathese, hämorrhagische 129, 141.
Dibenzanthracen 312, 335, 336.
Didelphys aurita 407.
— marsupialis 407.
— — etensis 401.
— paragnayensis 401, 407.
— virginiana 387, 407.
— — virginiana 437.
Di-hydrochlorat 112.
Di-hydrochlorid 90.
Di-methansulfonat 90.
Dipeptidase 331.
Diphtherietoxin 181.
Dirias albiventer 403, 407.
Drewsche Lösung 131.
Druckdifferenz 20, 21.
D-Vitamin 320.
Dysergie 469.

Eichkurve 9.
Eigenspezifizität 201.
Eignungsuntersuchung 48.
Eiklarantikörper 233.
Einatmungsluftstrom 21.
Einatmungsventil 80.
Einatmungsventil 80.
Eisenberufsgenossenschaft 65.
Eiweißüberempfindlichkeit 128.
Ekzem 186, 227.
El-Tor-Vibrionen 479.
Encephalomyelitis 128.
Enteritis 186.
Enzymreaktionen 485.
Enzymwirkungen 205.
Eosinophilie 224.
Epithelschutzvitamin 471, 484.
Epomophorus wahlbergi haldemani 437.
Eratyrus 385.
— cuspidatus 386, 387, 388, 391.
— eratyrusiforme 390.
Erdbeerurticaria 237.
Erkrankungswahrscheinlichkeit 16.
Erythema exsudativum 277.
Eutriatoma 385.
— Arthuri maculata 388.
— oswaldoi 390.
Eutriatoma rubrovaria 386, 390.
— sordida 386, 389, 390.

Fahrradergometer 69.
Fahrt 41.
Falciparuminfektionen 100.
Fallgeschwindigkeit 24.
Faust-Heim-Apparate 167.
Federated Malay States 114.
Felis domesticus 407.
Ferkelgrippe 128, 144.
Ferkelpassagen 151.
Ferkelpest 135.
— chronische 140.
Filter 72.
Filterbüchsen 81.
Filterleistung 65.
Filtermaterialien 18, 72, 73, 77.
Filterstoffe 72.
Filterung der Atemluft 1.
Filterwirkung 66, 73.
— der Nase 3.
— in Prozent 76.
Flächenintegral 68.
Fledermäuse 437.
Fließpappebalgen 81.
Folia belladonnae 278.
Follikelhormon 315, 321.
Follikulin 316.
Follow-up method 159.
Formaldehyd 213.
Formalinmilzemulsionimpfstoffe 169.
Formolgelreaktion 147.
Formolorganvaccine 169.
Formolvaccine 167, 169.
Forssmann-Antigens 197.
Forssmann-Antiserum 197.
Framboesie 360.

Gärtner-Bakterien 146.
Galactoproteine 203.
Gameten 88, 98.
Gametenmittel 105.
Gametenmittelkombination 108.
Gametenträger 116.
Gasmaske 63.
Gasschutzgerät 69.
Gazelagen 78.
Gefährdung, Index der 38, 39, 41.
Gefährdungsgrad 38.
Gefäßwandendothelien, Degeneration der 141.
Gelbfieber 353.
Geologisch-mineralogische Verhältnisse 40.
Germanin 353, 478.
Geschwülste, bösartige 308.
Geschwulsttheorien 309.
Geschwulstwachstum 451.

Gesteinshauer 27, 34, 40, 46, 52, 54.
Gesteinsstaub 13, 27, 61.
Getreidemilben 237, 267.
Gewebsüberempfindlichkeit 215.
Giftüberempfindlichkeit 180.
Glascapillaren 20.
Globuline 205.
Glossophaga 402.
Glucoalbumin 203.
Glutathion 486, 487.
Glycylglycin 204.
Glycylleucin 204.
Glycyltryptophan 324.
Glykolyse 333.
Granulomstadium 223.
Grisonella retellina 407.
— shiptoni 401, 407, 437.
Grubenrettungswesen 69.
Gruppenspezifität 276.
Gürteltiere 399, 438.
Gummimasken 70.
Gymnocerata 375.

Hämolymphe 376.
Hämoproteus orizivorae 98.
— der Taube 97.
Halbwellen 68.
Halivitan 482.
Handballgebläse 4.
Handelministerium, preußisches 67.
Haptene 202.
Haptomonaden 376.
Hausstaubasthma 237.
Hautkrebse 343.
Hautleishmanianose 363.
Helisen 229.
Helminthen-Substanzen 237.
Hemmungsreaktion 202.
Heparinplasma 330.
Hermiderma 402.
— perspicillatum aztecum 402.
Heteroantigene 199.
Heufieber 186, 226, 227.
Heuschnupfen 227, 237, 473.
Histamin 194, 211, 212, 214, 222, 264.
Histaminase 196, 281.
Histaminhypothese 211.
Histaminwirkung 220.
Hochimmunserum 155.
Howel-Jollysche Körperchen 449.
Hühnersarkom 332.
Hundenase 22.
Hurones 437.
Hydrochieus Hydrochoeris notialis 438.
Hyperblasie, lymphatische 141.
Hypovitaminosen 466.

Idiosynkrasien 224, 225, 228, 230, 234, 238, 240, 270, 275.
Idiosynkrasiogene 228, 230, 235, 237.
Immersionsmikroskop 12.
Immunisierung, passive 156.
Immunität 218, 448.
— antitoxische 198.
Immunodiagnostik 146.
Immunotherapie der Schweinepest 127, 150.
Impfergebnisse 155.
Impfreaktionen 162.
Impfschäden 469.
Impfung, kombinierte 159.
Impfversuch, diagnostischer bei Schweinepest 149.
Index der Gefährdung 38, 39.
Indol 312, 335.
Industriestaub 63, 85.
Inhalationsasthma 268.
Integration 68.
Intimagranulome 220, 221.
Isoamylamin 213.
Isoantigene 199.

Jensen-Sarkom 327.

Kahn-Reaktion 362.
Kalbfleischidiosynkrasie 232.
Kammerfilter 81, 82, 84.
Kanarienvögel 97.
Kaolin 13.
Katalyse 331.
Katzen 399.
Katzenschuppen 229.
Keratomalacie 484.
Kieselgurgranulome 326.
Kieselsäuregehalt 40.
Klebetheorie 17.
Kleineisenindustrie 50.
Klimaallergene 237.
Knappschafts-Berufsgenossenschaft 27, 40.
Knochenlamellen 23.
Knochensarkome 341.
Knowlesi, Plasmodium 99.
Koagulationsnekrose 141.
Köperstoffe 83.
Kohlenflöz 27.
Kohlehydratstoffwechsel 328.
Kohlenhauer 21, 27, 40, 61.
Kombinationsimmunisierung 200.
Komplement 475.
Komplementbindung 146.
Komplementfixierung 103.
Komplexverbindung 200.
Komplexantigene 202.
Kondensorlinse 8.
Kondenswasser 71.
Konimeter 5, 6.
Konimeterkammer 5.
Konimeterplättchen 9.
Konimeterplättchen, Auswertung der 7.
Konimeterprinzip 5.
Koordinatensystem 38.
Korngröße 11.
Korrelation 39.
Korrelationskoeffizient 47.
Korrelationsrechnung 16, 54.
Korrelationszahlen 40.
Krankenhaus Bergmannswohl 41.
Krankheiten, allergische 178.
Krankheitssymptome, anaphylaktische 211.
— Morphologie der anaphylaktischen 214.
Krebskachexie 323.
Krebstheorie, parasitäre 310.
Krebstheorien 308.
Kretinismus 353.
Kropf 353.
Krystalloidfrösche 195.
Kunstseidefasern 78.
Kunstseidenfilter 78.
Kupferschieferflöz 40.
Kupffersche Sternzellen 144.
Kymographionaufnahme 279.

Leishmania brasiliensis 369.
— donovani 369.
— tropica 369, 435.
Leishmaniakörperchen 444.
Leishmanien 368.
Leitsymptom 225.
Lentin 213.
Leukämie 143.
Linseneiweiß 201.
Linshcosteus 385.
Lipijodol 248.
Lipijodolfüllung 248.
Lipoidbindungsreaktion 147.
Lippenkrebs der Pfeifenraucher 344.
Lokalreaktion, anaphylaktische 219.
Lolium 232.
Luftdurchgang 69.
Luftgeschwindigkeit 68.
Luftstrom 18.
Luftwiderstand, spezifischer 73.
Luminal 210.
Lunge, Stauberkrankungen der 3.
Lungendurchströmungsversuch 195.
Lungensilicose 65.
Lutrelia crassicaudata paranalis 401, 407.
Lykopodiumsamen 19.

Macacus cynomolgus 406, 407, 429.
— rhesus 406, 407.
Machadoella triatomae 395.

Machado-Guereiro-Reaktion 361, 362, 410.
Machado-Reaktion 360, 363.
Mäusecarcinom 332.
Malaria 93, 100.
— quartana 108, 370.
— tertiana 89, 106, 107, 108.
— tropica 107.
Malaria-Anfalles. Behandlung des 102.
Malariaimmunität 103.
Malariakommission des Völkerbundes 100, 104, 107, 110.
Malariamittel 95.
— synthetische 88, 105.
Malariaparasiten 88.
Malariaplasmodien 90, 103.
Malariasaison 113.
Malariatherapie 89.
Malleinüberempfindlichkeit 190.
Mangelfuttertiere 480, 481.
Mangelkrankheiten 465.
Mansfelder Bergleute 40, 44.
— Revier 41, 45.
Maschinenbauindustrie 50.
Masken, Zweckmäkigkeit einzelner 71.
Maskenformen 71.
Maskenfrage 85.
Maskenkörper 73, 77.
Maskentechnik 66.
Massenprophylaxe 116.
Maßkorrelationen 16.
Mayoato ositis 438.
Mechanismus der Staubbindung in der Nase 17.
Meerschweinchenanaphylaxie 188.
Melaphagus ovinus 442.
Melubrin 237.
Membranhypothese 211.
Menschenmalaria 96.
Merozoiten 88, 100.
Meßeinrichtung, photometrische 9.
Meßergebnisse, Zuverlässigkeit der 13.
Meßgenauigkeit 15.
Metachirus crassicaudatus 407.
Metall-Berufsgenossenschaft 67.
Metallmasken 70.
Methämoglobinbildung 92.
Methansulfonat 112.
Methylcholanthren 314, 317, 318, 322.
Methylenblau 90.
Michalkasche Vaccine 168.
Migräne 227.
Mikrochiroptera 407.
Mikroskopisches Auszählverfahren 8.
Milzbrand, spetikämischer 143.
Molekularbewegung, Brownsche 11.
Mollossidae 403.
Molussus sinaloae 402.
Moosgummiplatte 5.
Morbilli 183.
Morbus maculosus 135.
Mortalitätsindex 155.
Moskitoarten 112.
Mückenbekämpfung 112.
Mückenprophylaxe 114.
Mundatmer 32, 35, 41.
Mundatmung 28.
Muskelgranulom 221.
Mutationstheorie 311.
Myotis levis 407.
— nicricans 403, 407.
Myrotus levis 403.

Nahrungsmittelallergene 267.
Nase, die menschliche als Staubfilter 1, 2.
— Mechanismus der Staubbindung in der 17.
— Staubbindungsvermögen der 3, 9, 11.
Nasenatmung 32.
Nasenfilter 26, 45, 62.
Nasengaumenkanal 23, 24.
Nasenschleimhaut 22.
Nasopharynx 22.
Naßschleifen 50.
Nasua solitaria cinerascens 401, 407, 438.
Naturschwamm 18, 79, 80.
Naturschwammasken 80.
Nebel- und Rauchfilter, holländisches 84.
Neosalvarsan 203.
Neosalvarsan-Shock 238.
Neotoma fuscipes 386, 407.
— — macrotus 437.
Neotriatoma 385.
— circummaculata 390.
Nickelsulfatlösung 210.
Nießpulver 17.
Nirvanol 209, 210.
Nitroeiweißkörper 202.
Noctilionidae 403.
Normalhämolysinen für Schafblut 128.
Nychinoromus macitis 403.
Nyctinormus macroti 402, 407.
— macrotus 403.

Oberflächenspannung 18.
Objektträger 8.
Okularmikrometer 12.
Opossum 401.
Orientbeule 435.
Ornithodurus moubata 442.
— talaje 439.
— venezuelensis 439.
Oxyhämoglobinurie 93.

Panstrongylus 373, 385, 387.
— geniculatus 386, 388, 389, 390, 391, 395.
— lutzi 386, 389.
— megistus 386, 389, 395, 409.
— slai 390.
Paraffinkrebs 343.
Parallergie 240.
Paralytiker 99.
Parasitenrate 104.
Parasitenträger 105.
Paratyphosen 144.
Paratyphus der Ferkel 146.
Paratyphusbakterien 129, 139.
Paroxysmelle Diarrhöen 226.
Pathergie, allergische 240.
Pendelatmung 80.
Pernocton-Narkose 22.
Peromysius californicus 437.
— — insignis 437.
— eremicus fraterculus 437.
— maniculatus gambeli 437.
— truci gilberti 437.
Pest 131.
Pfeiffersches Phänomen 186.
Pferdeazoglobulin 204.
Pferdeschuppen 229.
Pferdeserumglobulin 191.
Pharmakologisches 91.
Phenolphthalein 210.
Phenyläthylamin 213.
Phenylarsinsäureazoglobuline 204.
Phophatase 331, 332.
Photometereichkurve 10.
Photometerlampe 9.
Photometerlupe 11.
Photometerobjektiv 9, 10.
Photometerschenkel 9.
Photometrische Methode 9.
Photosensibilität 95.
Phtisis, Miners Prevention Commitee 67.
Phyllostomidae 402, 403.
Phyllostomus 402.
Physalien 180.
Pilocarpin 213.
Pilzsporen 237.
Pituglandol 213.
Plasmochin 89, 91, 92, 93, 94, 97, 98, 99, 106, 113, 116.
— compositum 109.
Plasmochinbase 90.
Plasmochinkur 107.
Plasmochinreihe 91.
Plasmoid 91.
Plasmodier 97.
Plasmodium cathemerium 98, 99.
— circumflexum 97.
— elongatum 97.
— falciparum 97, 105, 106, 108.
— gallinaceum 101.

Plasmodium knowlesi 99.
— malariae 106.
— praecox 106.
— relictum 97, 98.
— vivax 101, 105, 106.
Plexus chorioideus 131.
Pneumocystis carinii 370.
Pneumokokken 191, 472, 474.
Pneumokokkenkohlehydrate 191, 203.
Pneumonie, kruppöse 139.
Pollenidiosynkrasie 227.
Präcipitinogen 148.
Präcipitintiter 218.
Prämaline 116.
Praequine 91, 116.
Praequine-Rodoquine 108.
Präskorbut 467.
Prausnitz-Küster-Versuch 235, 239.
Prémaline 91.
Preßluftbohrer 27.
Preßlufthammer 70.
Primelekzem 237.
Primin 210.
Probeluftentnahme 7.
Prolan 319.
Propeptane 275, 276.
Prophylaxe, individuelle 116.
Proportionalität 39.
Proteose 276.
Proteosoma praecox 97, 98, 99.
Proteosomen 90.
Proteosomeninfektionen 96.
Proteusstämme 147.
Protoplasmaaktivierung 277.
Pruritus 227.
Psammolestes coreodes 390.
Pseudalopex culpaeus andinus 438.
— — culpaeus 407.
Pulfrich-Photometer 7, 9, 10.
Pyobacillose 142.
Pyogenesinfektion 142.
Pyramidon 208.

Quarzit 47.
Quarzitstaub 12.
Quarzprisma 9.
Quarzstaub 66, 73, 84.
Quecksilber 237.
Quecksilbermeniskus 7.
Querschläge 27.
Quinacrine 91, 116, 118.
Quinacrine-Behandlung 108.
Quincke-Ödem 226, 227, 277.
Quirquincho bola 438.

Radiumemanation 342.
Raschigfilter 84.
Rattensarkom 332.
Rattensarkomzellen 326.
Rauch- und Nebelfilter, holländisches 84.
Rauhe Betriebe 79.
Redoxpotential 340.
Reduviidae 375.
Reduvius personatus 375.
Reihenuntersuchung 61.
Reisfinken 98.
Reispuder 237.
Rekonvalescentenserum 155.
Rete Malpighii 235.
Reticuloendotheliales System 205.
Rheinisch-westfälisches Industriegebiet 57.
Rhinitis 186.
Rhinologischer Befund 17.
Rhipicephalus sanguineus 375, 442.
Rhodiquine 91.
Rhodnius 385.
— domesticus 386.
— pallescens 386.
— pictipes 386, 391.
— prolixus 359, 360, 386, 389, 394, 397.
— — pictipes 388.
Ricinusstaub 208, 237.
Riechepithel 23.
Rinderschuppen 229.
Ringimpfungen 161, 166.
Rodopréquine 91.
Röntgenkastration 316.
Romañasche Zeichen 357.
Rotlauf, septikämischer 143.
Rotlaufbacillen 474.
Rotlaufbakterien 139.
Rotlauferkrankung 149.
Rotlaufheilimpfung 150.
Rotlaufimpfung 132.
Rotlaufschutzimpfung 133, 135.
Rous-Tumoren 316, 327.
Ruhrbergleute 27, 28, 33, 38, 40, 45, 46.
Ruhrknappschaft 28.
Rush-Desensibilisierung 275.

Saisonmalaria 112.
Salvarsan 237, 478.
Salvarsanallergie 208.
Samenpropeptane 276.
Sanarellisches Phänomen 240.
Sandstein, carbonischer 27.
Sandstrahlarbeiter 55.
Sandstrahlbläser 55, 56.
Sandstrahlersilikosen 86.
Sandstrahlgebläse 63.
Sarkom von Hühnern 311.
Saturnia lilium 403.
Sauerstoffbedarf 68, 69.
Saugferkel immuner Mütter 165.
Schächte 27.
Schafpocken 149.
Schamottesteine 47.
Scharlachstreptokokken 183.
Schiefer 27.
Schistosomiasis 360.
Schizonten 98, 103.
Schizontenmittel 98, 105, 106.
Schizotrypanum cruzi 354, 368.
Schlackenmehle 59, 62.
Schlafkrankheit, afrikanische 370.
Schlauchfilter 83, 84.
Schleifer 50, 51, 52, 53, 54.
Schnupfen 17.
Schultz-Dale-Bárányscher Versuch 278.
Schulz-Dale-Versuch 194, 200, 202, 207, 244, 270, 275, 276.
Schwammgummi 18, 74, 75, 77, 80.
Schwammgummimasken 76, 81.
Schwammgummiplatte 75.
Schwarzwasserfieber 93.
Schwarzwasserfieberkranke 109.
Schwefelsäureflaschen 23.
Schweineinfluenza 128, 129.
Schweinekrankheiten 127.
Schweinepest 128.
— bakteriologische Diagnostik der 145.
— Diagnostik der 127.
— Epidemiologie der 132.
— Immunotherapie der 150.
— Veränderungen der 138.
— Wesen der 129.
— zeitliche Diagnostik der 140.
Schweinepestdiagnostik 138, 144.
Schweinepestimmunität 131.
Schweinepestimmunserum 134, 150, 159.
Schweinepestrekonvalescentenserum 155.
Schweinepestvaccine 168, 170.
Schweinepestvirus 130.
— Nachweis des 129.
— Züchtung des 131.
Schweinerotlauf 129, 133, 135, 136, 137, 144, 161.
— perakuter 142.
Schweineserumprotein 148.
Schweineseuche 129, 159.
Schwerstaublungenkranke 28, 43, 44.
Schweiß 71.
Sedimentation 11.
Seitenkettentheorie von Ehrlich 188, 205.
Seitz-Filter 130.
Septikämie, hämorrhagische 129, 137.
Septum, membranöses 19.
Sericittheorie 11.

Serum breaks 164.
Serumauswertung 152.
Serumbaktericidie 476.
Serumimpfung 157.
— reine 171.
Sexualhormone 315.
Shock, anaphylaktischer 187.
Shockes, anaphylaktiches 243, 246.
Shwartzmansches Phänomen 240, 241.
Silicastein 47.
Silicasteinbetrieb 48.
Silicasteinfabrik 48.
Silicose 11, 16, 26, 27, 32, 39, 45, 47, 51, 52, 53, 56, 61, 66.
Silicosebekämpfung 11.
Silicoseerkrankung 26, 28, 33, 35, 38, 44, 55.
Silicosegefährdung 27, 41, 64.
Silicosegefahr 65, 76.
Silicotische Erkrankungen 66.
Simultanimpfung 133, 150, 155, 158, 159, 162, 171.
— von Saugferkeln 164.
Sinuskurve 67.
Sinusschwingungen 68.
Skatol 312.
Spezialobjekttisch 9, 10.
Spezifität 198, 199.
Spiniger domesticus 397.
Spirochaeta recurrens 451.
Spiroptera neoplastica 310.
Splenisation 251.
Sporozoiten 88, 98, 100, 101, 104, 116.
Sporozoitenindex 105, 114.
Sporozoitenmittel 105.
Stäbchenrotlauf 129.
Stahlberufsgenossenschaft 65.
Staphylokokken 469.
Staub, chemische Natur des 11.
— hygroskopischer 66.
Staubablagerung 20.
Staubabscheidung 19, 21.
— Mechanismus der 25.
Staubabscheidungsmechanismus 73.
Staubabsorption 72, 73.
Staubbestimmung, gravimetrische 80.
Staubbestimmungsmethoden 66.
Staubbetriebe 17, 64.
Staubbindung, Mechanismus der — in der Nase 17.
— der Nase 2, 3, 26, 32.
Staubbindungsvermögen 14, 15, 16, 18, 35, 37, 44, 53, 55, 60, 61, 72, 80.
— Apparat zur Messung des 4.
— der Nase 9, 11, 33, 34, 44, 43, 47, 49.
Staubbindungswerte 75.
Stauberkrankungen der Lunge 3.
Staubfilter 65, 71.
— die Nase als 2.
Staubflecke 7.
Staubgefahren 62.
Staubkörner 18.
Staubkonzentration 6, 13.
Staubkrankheiten 1, 26, 66.
Staublunge 26, 34, 35, 44, 45, 46, 49, 50.
Staublungenerkrankung 26, 28.
Staubmaske 63, 65, 66, 67, 70, 71, 85.
Staubmaskenfrage 65.
Staubschicht 8.
Staubschutzmaske 40, 64.
Steine, feuerfeste 47.
Steinkohlenbergbau 27.
Stenosenatmung 64.
Stoffwechselreaktion, allergische 216.
Stoffwechselstörungen 323, 334.
Stokessches Gesetz 24.
Strebräderhunte 41.
Streckenvortrieb 40, 41.
Streptokokken 129, 139.
— Scharlach 183.
Streptokokkeninfektion 142, 144.
Strömungsverhältnisse in der Nase 18.
— im Naseninnern 5.
Suipestiferbakterien 139, 159.
Suipestiferinfektion 146, 156.
Syphilis 100.
System von Coca 228.

Tabakmosaikkrankheit 311.
Taenia crassicollis 310.
Tanrets Reagens 91.
Tapire 438.
Tatis, brasilianische 441.
Tatusia novemcincta 400.
Taubenerythrocyten 247.
Teer 312, 321, 335.
Teerpinselungen 311.
Teschener Krankheit 128.
Tetanusseruminjektion 265.
Tetrachlorbenzochinon 90.
Tetraphenylmethan 314.
Thomasmehl 56, 59, 71, 73.
Thomasschlackenarbeiter 56, 57, 62.
Thomasschlackenerkrankung 62.
Thomasschlackenmehle 56, 57, 60, 61, 66.
Thomasstahl 56.
Thermoelektrische Messungen 25.
Thermoelement 23.
Thyroxin 320.
Tierseuchenamt, internationales 167.
Tolypentes mataco 438.
Torantil 196, 281.
Torantilinjektion 281.
Toxin-Antitoxinreaktion 184.
Toxine 179.
Tränkungsmittel 76.
Triadomidea 384.
Triatoma brasiliensis 386, 389.
— Breyeri 390.
— devei 406.
— dimidiata 386, 387, 388, 389.
— — masculipennis 387.
— flavida 440.
— geniculata 389, 400.
— heybergi 404.
— infestans 383, 386, 389, 390, 399, 446.
— maculata 386, 389.
— megadermae 403, 404.
— megista 354, 368, 392, 393, 395, 396.
— morinorum 404.
— neotanae 388.
— nigromaculata 388.
— oswaldoi 386, 390.
— pallidipes 387.
— patagonica 390.
— platensis 390.
— protracta 386, 389.
— prowazeki 406.
— pteropi 404.
— rhesi 404.
— rosenbuschi 386, 390.
— rubrofasciata 384, 385, 386, 388, 389, 391, 394, 395, 409.
— rubrovaria 389.
— sanguisuga 386, 389, 390.
— sordida 389, 395.
— uhleri 386.
— vespertilionis 402, 403, 406.
— vickerae 406.
— vitteceps 386, 389.
— — Chagasi 389.
Triatomen 384, 385, 433, 434.
Triatomidae 385.
Triphenolbenzol 314.
Tropeninstitut, Hamburger 96.
Tropicagameten 101, 108.
Tropicainfektionen 100.
Trypanosoma cruzi 354, 366, 370, 371, 372, 376, 387, 391, 397, 399, 402, 429, 435, 436, 440, 442, 451.
— equiperdum 365, 451.
— flavida 442.
— gambiense 369.
Trypanosomeninfektion 451.
Tryptophan 200.
Tuberkulin 240.

Tuberkulinreaktion 235.
Tuberkulose 142.
Tumorzelle 323.
Typhusbacillen 469.
Tyramin 213.
Tyrosin 200.

Überempfindlichkeitserscheinung 282.
Ultrazentrifuge, SVEDBERGsche 191.
United Fruit Company 113.
Universal-Industrie-Filterbüchse, amerikanische 69.
Uroderma bilobatum 402.
Urticaria 186, 226, 227, 278, 279.

Vaccination 183.
— gegen Schweinepest 166.
Vaccineimpfung 171.
Vaccinetherapie 167.
Variationsstatistik 39.
Variola 183.
Ventilation 67.
Ventilationsgröße 68.
Vererbung der Anaphylaxie 192.
Versatz 27.
Vespertilomidae 403.
Virus breaks 164.
Virusarten, filtrierbare 128.
Virusinfektionskrankheiten 170.
Virusnachimpfung 160.
Virusnachweis 163.
Virusträger 162.
Vitamin-A-Mangel 465.
Vitaminerkrankungen 467.
Vitaminmangel 134.
Vitaminunterernährung 466.
Vitaminwirkung 483.
Vitaminzufuhr 470.
Vivaxinfektion 100.
Völkerbundes, Malariakommission des 100, 104, 107, 110.
Vogelmalaria 90, 96, 98.
Vogelmalariastämme 97.
VOLDAGSEN-Typ 146.

Wärmestauung 70, 71.
Waschbär 438.
Waschflasche 4.
Wassermanometer 68, 73.
Watte 79.
Wattefilter 78, 79.
Wattefiltereinlagen 78.
WEIL-FELIX-Reaktion 147.
Wertbestimmung des Schweinepestimmunserums 152.
Westerwälder Quarzit 12.
Wirbelbildung in der Nase 19.

Xanthoprotein 202.
Xenodiagnose 359, 360, 372.
Xerophthalmie 484.

Zaedius minutus 407.
Zentralhygienisches Institut in Belgrad 153.
Zoëdyus pichy caurinus 399.
Zuchtbestände, verseuchte 163.
Zweckmäßigkeit einzelner Masken 71.
Zyklonenwirkung 18.

Inhalt der Bände 1—19.

A. Namenverzeichnis.

Ackeret, Robert, u. Walter Frei, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.

Arnold, K. (München), Neuere Arbeiten über Variola und Vaccine, X, 367—487.

Aykroyd, W. R., International vitamin standards and units, XIV, 376—381.

Barros, Enrique, s. Elkeles, Gerhard und Enrique Barros, Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.

Baumgärtel, Traugott (München), Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung, V, 475 bis 531.

Berger, Erwin (Basel), Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose, XII, 42—131.

Blumenthal, G. (Berlin), Die experimentelle Erzeugung von Antikörpern, insbesondere von komplementbindenden Antikörpern in Blut und Liquor von Kaninchen, XV, 276—303.

— s. Otto, R. (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der Lues, XIII, 686 bis 715.

Böhmer, K. (Kiel), Bang-Infektion des Menschen, XIII, 453—515.

Breger, J. (Berlin), Fortschritte im Kampfe gegen die Geschlechtskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung bevölkerungspolitischer Gesichtspunkte, XVIII, 58—122.

Bürgers, Th. J. (Königsberg), Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung, XVII, 231—306.

Calmette, A., u. W. Schäfer (Paris), Über Tuberkuloseschutzimpfungen, IX, 54.

Claus, Martin, Über unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, V, 329—393.

Coca, A. F., A critical review of investigations of allergic diseases, XIV, 538—560.

Dahmen, Hans (Berlin), Beschälseuche, VI, 233—280.

— Die Lungenseuche des Rindviehs, VI, 281—304.

— Rotz, VII, 543—615.

David, Hans, s. Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.

Doerr, R. (Basel), Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung, I, 257—371.

— Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921, V, 71—274.

— Filtrierbare Virusarten, XVI, 121—208.

Domagk, Gerhard (Wuppertal-Elberfeld), Die Bedeutung des Stoffwechsels für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie der bösartigen Geschwülste, XIX, 308—351.

Donath, Julius, und Karl Landsteiner, Über Kältehämoglobinurie, VII, 184 bis 228.

Dresel, E. G. (Heidelberg), Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, V, 791—867.

Eagles, G. Hardy (London), The in vitro cultivation of filterable viruses, XIII, 620—640.

Eichbaum, Franz, s. Neisser, Max und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die „oligodynamische Metallwirkung" in Theorie und Praxis, XIII, 170—226.

— Die tuberkelbacillenähnlichen, säurefesten Saprophyten, XIV, 82—138.

Eichbaum, Franz, Nachtrag zu dem Beitrag, Die tuberkelbacillen - ähnlichen, säurefesten Saprophyten (XIV, 1933), XV, 756.

Eisenberg, Philipp, Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, I, 28—142.

Elkeles, Gerhard (Berlin-Charlottenburg), Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zueinander, XI, 68—219.

— und Enrique Barros (Córdoba, Argentinien), Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.

Ernst, W. (München), Neuere Arbeiten über Encephalitiden bei Tieren, XII, 1–14.

Fischl, V. (Prag), Fortschritte der Chemotherapie, XVII, 350—414.

Fitzgerald, J. G., Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienisch. Laboratoriums des „United States Public Health Service", I, 1—27.

— Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika, I, 219—30.

Fraenkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen, II, 376 bis 433.

Frei, Walter, u. Robert Ackeret, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.

Freudenberg, Karl (Berlin), Die Gesetzmäßigkeiten der menschlichen Lebensdauer, XV, 335—441.

Fromme, Walther (Dahlem), Weilsche Krankheit, IV, 2 bis 99.

Fürst, Th. (München), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), IV, 204—248.

Fürst, Th. (München), Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143—165.
— Trinkwasserversorgung u. Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, II, 109 bis 142.
Gay, Frederick P., Typhusimmunisierung, I, 231 bis 256.
Geiger, Wilhelm, Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 1—42.
Gennerich, Wilhelm (Kiel), Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege, II, 286—337.
Gerlach, F. (Wien-Mödling), Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin, XI, 775—886.
Gigon, Alfred (Basel), Über rationelle Massenernährung, III, 164—220.
Gotschlich, Emil (Saarbrükken), Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber (Flecktyphus), II, 232—285.
Gottstein, A. (Berlin), Die Seuchenkurve, XVI, 209 bis 225.
Gottstein, Adolf (Berlin), Rechnende Epidemiologie, X, 189—270.
Gottstein, Werner (Charlottenburg), Die Encephalitis lethargica, V, 394—474.
Graetz, Fr. (Hamburg), Über Probleme und Tatsachen aus dem Gebiet der biologischen Spezifität der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen pathologischen Biologie, VI, 397 bis 591.
Groß, H. (Hildesheim), Die Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken, XIII, 516—558.
Groth, A. (München), Die Gewinnung der Schutzpokkenlymphe, X, 335—366.
— und H. O. Münsterer (München), Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Vaccination und vaccinalen Immunität, XVII, 1—75.
Gruber, Georg B. (Innsbruck), Trichinellen, Trichinose u. ihre Abwehr, VIII, 165 bis 265.
Grumbach, A. (Zürich), Die Lehre von der fokalen Infektion, XV, 442—609.
Gundel, M. (Heidelberg), Die Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der Pneumokokkeninfektionen des Menschen, unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie XII, 132—267.
Gundel, M. (Heidelberg), Die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit und die moderne Tuberkulosebekämpfung XIII, 1—169.
Haagen, E. (Berlin), Die Züchtung des Variola-Vaccinevirus. XVIII, 193—250.
Halle, W., und E. Pribram (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
Happe, H., s. Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
Haupt, H. (Dresden), Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern, IV, 397—432.
— (Leipzig), Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der Bakterien in der medizinischen Bakteriologie, XIII, 641 bis 712.
— (Leipzig), Zur Systematik der Bakterien (Die für Mensch und Tier pathogenen gramnegativen alkalibildenden Stäbchenbakterien), XVII, 175 bis 230.
— s. Klimmer, M. und H. Haupt (Leipzig), Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, XI, 364—446 und 771—774.
Hayeck, Hermann v. (Innsbruck), Die praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der Tuberkulose, III, 113—163.
Herzfeld, E., und Klinger (Zürich), Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, IV, 282 bis 309.
Hesse, Erich, Hygiene im Stellungskriege, II, 1 bis 108.
Hirszfeld, L. (Warschau), Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, VIII, 367—512.
Hirszfeld, L. (Warschau), Hauptprobleme der Blutgruppenforschung in den Jahren 1927—1933, XV, 54—218.
Huebschmann, P. (Leipzig), Die Ätiologie der Influenza, V, 19—70.
Jena, Eduard (Berlin), Über die chemische Schutzwirkung der Haut, IX, 564.
Jungeblut, Claus W. (Stanford U. S. A.), Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und Immunität, XI, 1—67.
Jusatz, H. J. (Berlin-Dahlem), Die Beeinflussung des Immunitätszustandes durch Vitamine, XIX, 464—497.
Kallós, Paul u. Kallós-Deffner (Uppsala), Die experimentellen Grundlagen der Erkennung und Behandlung der allergischen Krankheiten, XIX, 178—307.
— — Tuberkuloseallergie, XVII, 76—146.
Kauffmann, E. (Kopenhagen), Die Salmonella-Gruppe mit besonderer Berücksichtigung der Nahrungsmittelvergifter, XV, 219—275.
Kaznelson, Paul (Prag), Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie, IV, 249 bis 281.
Kikuth, Walter (Düsseldorf-Elberfeld), Die Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren, XIII, 559—619.
Kitt, Theodor (München), Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere, XII, 30—41.
— Die Leukomyelose der Hühner, XII, 15—29.
Klieneberger, E. (Frankfurt), Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge, XI, 499—555.
Kliewe, H. und G. Weise (Gießen), Die Hygiene der

Kleinwohnung, XII, 719 bis 807.
Klimmer, M., Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten Abortus, I, 143 bis 188.
— (Leipzig), Der neueste Stand der Forschung über das Bangsche Bacterium, XIII, 327—452.
— Beitrag zur Schutz- und Heilimpfung gegen die Tuberkulose, XIV, 1—81.
— und H. Haupt (Leipzig), Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, XI, 354—446 u. 771—774.
Klinger, R. (Zürich), s. a. Herzfeld, E.
Klose, F. (Berlin), Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung, IV, 1—20.
Knorr, M. (Erlangen), Das Koch-Weeksche Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, VI, 350 bis 396.
Knorr, M. (Erlangen), Die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie, VII, 641—706.
Koegel, A. (München), Die Leberegelkrankheit, VIII, 266—310.
Kohlrausch, W. (Berlin-Charlottenburg), Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu Sportzwecken, X, 697—732.
Kollath, W., Biologie der Vitamine und Hormone. Eine Studie über die Unterschiede von Vitaminforschung und Krankheitsforschung, XIV, 382—435.
Landsteiner, Karl (New York), s. Julius Donath-Wien.
Lange, B. (Berlin), Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen, XVIII, 123—192.
Lange, Bruno (Berlin), Die Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und durch Staub, IX, 237.
Lange, C. (Berlin), Die Sero-Diagnose der Syphilis mit aktivem Serum, XV, 1—53.
Lecompte du Noüy, P. (Paris), Les Aspects physico-chimiques de l'Immunité, XV, 304—334.
Lehmann, G. (Dortmund), Die physiologischen Grundlagen der körperlichen Leistungsfähigkeit, XVII, 307 bis 349.
Lehmann, Günther (Dortmund), Die Filterung der Atemluft und deren Bedeutung für Staubkrankheiten, XIX, 1—87.
Lehmann, Walther (Hamburg), Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenerkrankungen, XI, 220—353.
— Scharlach und seine Beziehungen zur Streptokokken, XII, 640—718.
Levaditi, C., État actuel de la Bismuthothérapie et de la Bismuthoprévention de la Syphilis, XIV, 297—328.
Lewin, Carl (Berlin), Der Stand der ätiologischen Krebsforschung, VIII, 513 bis 660.
— (München), VIII, 266—310.
Löhr, Wilhelm (Kiel), Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, X, 488 bis 560.
Loewy, A. (Davos), Der heutige Stand der Physiologie des Höhenklimas, VIII, 311—366.
Lubinski, Herbert (Breslau), Studie zur Serologie der Influenza, VII, 229—294.
— und Carl Prausnitz (Breslau), Lyssa, VIII, 1—164.
Martini, E. (Hamburg), Verbreitung von Krankheiten durch Insekten, VII, 295 bis 542.
Marxer, A. (Berlin), Die Immunisierung gegen Malleus IV, 383—396.
Michalka, J. (Wien), Der heutige Stand der Diagnostik und Immunotherapie der Schweinepest, XIX, 127 bis 177.
Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödeme der Haustiere, XI, 447—498.
Mikulaszek, E. (Lwów), Bakterielle Polysaccharide, XVII, 415—496.
Much, Hans (Hamburg), Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Kriege und Frieden, II, 622—667.
Münsterer, H. O. und A. Groth (München), Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Vaccination und vaccinalen Immunität, XVII, 1—75.
Munter, Hans, s. Otto.
Neisser, Max (Frankfurt a. M.) und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die „oligodynamische Metallwirkung" in Theorie und Praxis, XIII, 170—226.
Neumann, R. O. (Hamburg), Die animalischen (und vegetabilischen) Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, X, 1—188.
Nußbaum, H. Chr. (Hannover), Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedelungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, IV, 329—382.
Otto, R. (Berlin), Fortschritte der Fleckfieberforschung (Flecktyphus und endemische Fleckfieber, sowie ihnen nahestehende exanthemische Krankheiten), XV, 610—658.
— 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.
Peter, F. M. (Leverkusen), Die synthetischen Malariamittel, XIX, 88—126.
Petruschky, J., Tuberkulose-Immunität, I, 189—218.
Pfaffenberg, R. (Greifswald), Die Psittacosis (Papageienkrankheit) in den Jahren 1931—1935, XVIII, 250 bis 331.
Pfannenstiel, W. (Frankfurt a. M.), Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipi-

tation und Komplementbindung), VI, 103—232.
Pfeiffer, R., Das Influenzaproblem, V, 1—18.
Pfeiler, W. (Bromberg), Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten, III, 289.
Poppe, Kurt (Charlottenburg), Neue Ergebnisse der Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, V, 597 bis 697.
Prausnitz, Carl (Breslau), s. Lubinski.
— Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, X, 271—334.
Pribram, E., und W. Halle (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
Redetzky, Hermann (Berlin), Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von Seuchen vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, XII, 465—528.
Reuter, M. (Nürnberg), Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, II, 668—747.
Rigler, R. (Frankfurt a. M.), Über körpereigene Wirkstoffe, XVI, 74—98.
Rothacker, A., Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweise parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, 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.
Ruge, H. (Kiel) u. E. Röper (Altona), Der heutige Stand der Chagaskrankheit mit besonderer Berücksichtigung der Epidemiologie und der Übertragungsversuche auf Säugetiere, XIX, 352—463.
Sachs, H. (Heidelberg), Antigenstruktur und Antigenfunktion, IX, 1.
Schallmayer, W., Einführung in die Rassenhygiene, II, 433—532.
Schilling, Claus (Berlin), Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, IX, 124.
Schlüter, W. (Marburg), Der Keuchhustenbacillus Bordet-Gengou und das Keuchhustenproblem, XVIII, 1—57.
Schmidt, Richard (Nürnberg), Darstellung und chemischer Nachweis einiger kreislaufwirksamer Stoffe, XVI, 99—120.
Schmitt, Hans, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 bis 1919, IV, 310—328.
Schnell, Walter (Halle), Die Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, XI, 701—770.
Schnitzer, R. (Frankfurt a. M.), Die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen Mikroorganismen, XIII, 227—326.
Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Die Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
Schoop, G., s. Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), 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.
Schreiber, H., Über die Bedeutung von Schwefel in Form von SH- bzw. SS-Gruppen enthaltenden Stoffen für den Organismus, XIV, 271—296.
Schultz, Edwin W. (Stanford-University, U. S. A.), Die antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, IX, 184.
Seiffert, G., Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland, II, 166—231.
Seiser, Adolf (Halle a. d. S.), Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, IX, 343.
Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
Simonson, Ernst (Frankfurt a. M.), Der heutige Stand der Physiologie des Gesamtstoffwechsels, IX, 385.
Sleeswijk, J. G., Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung, I, 395 bis 406.
— und W. M. M. Pilaar, Die Hygiene des Kraftfahrwesens, XIV, 329—375.
Sobernheim, G. (Bern), Die neueren Anschauungen über das Wesen der Variola- und Vaccineimmunität, VII, 133—183.
Solbrig (Breslau), Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 221—288.
Solbrig (Breslau), Übersicht über die bei uns beobachteten Kriegsseuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, V, 751—790.
Standfuß, Richard (Potsdam), Die Tierparatyphosen, XV, 659—755.
Steiner, Gabriel (Heidelberg), Krankheitserreger und Gewebsbefund bei multipler Sklerose. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochäten, XII, 268 bis 464.
Süpfle, Karl, Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen, I, 407—422.
Tandler, Julius, Krieg und Bevölkerung, II, 533 bis 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 Phänomena der Infektion, I, 372—394.
Wasielewski, Th. v. (Rostock), Fortschritte der Coccidienforschung, VI, 305—349.
— und W. F. Winkler (Rostock), Das Pockenvirus, VII, 1—132.
Weichardt, Wolfgang (Erlangen), Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, V, 275—328.
— (Wiesbaden): Über die Grundlagen der unspezifischen Therapie, XVI, 1—73.
Weisbach, W., Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis, VII, 616—640.
Weise, G., s. Kliewe, H. und G. Weise (Gießen), Die Hygiene der Kleinwohnung, XII, 719—807.
Werner, H., Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung, III, 378 bis 390.
Winkler, W. F., s. Th. v. Wasielewski.
Winterstein, A. und K. Schön, Chemie der Vitamine und Hormone, XIV, 436—537.
Wolff, Georg (Berlin), Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion, V, 532—596.
Zeiß, Heinz (Hamburg), Das Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose u. menschenpathogenes Verhalten, V, 698—750.
Zernik, F., Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiete der schädlichen Gase und Dämpfe, XIV, 139—270.
Zironi, A., Die Theorie der spezifischen Überempfänglichkeit bei Infektionen, XIV, 561—617.
— (Mailand), Über die spezifische Überempfänglichkeit bei bösartigen Geschwülsten, XVII, 147 bis 174.
Zlocisti, Theodor (Berlin-Südende), Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers (Die Weil-Felixsche Reaktion), IV, 100—203.

B. Sachverzeichnis.

Abdominaltyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388—394.
Abfallstoffe, Beseitigung ders. im Felde und Trinkwasserversorgung, Th. Fürst (München), II, 109—142.
Abortus, spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten, M. Klimmer, I, 143 bis 188.
Abwasserchlorung, s. Chlorung.
Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, A. Seiser, IX, 343.
Acetylcholin:
— Kreislaufwirksame Stoffe s. d.
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
Adenosin:
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
Adenosintriphosphorsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
Adenylsäure:
— Kreislaufwirksame Stoffe s. d.
Agglutination bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
Allergie, s. Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76—146.
Allergische Krankheiten, kritische Übersicht der Forschungen über, Arthur F. Coca (New York), XIV, 538—560.
— — experimentelle Grundlagen der Erkennung und Behandlung, P. Kallós u. L. Kallós-Deffner (Uppsala), XIX, 178—307.
Allergische Reaktion durch bakterielle Polysaccharide, s. Polysaccharide.
Amöben, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
Anaerobe Wundinfektionen, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
Anaphylaxieforschung, neuere Ergebnisse, R. Doerr, I, 257—371.
Anaphylaxieforschung von 1914—1921, R. Doerr (Basel), V, 71—274.
Animalische Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
Antigene, s. Organantigene.
Antigene Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, E. Schultz, IX, 184.
Antigeneigenschaften bakterieller Polysaccharide, s. Polysaccharide.
Antigenfunktion und Antigenstruktur, H. Sachs, IX, 1.
Antigenstruktur und Antigenfunktion, H. Sachs, IX, 1.
Antikörper, Die experimentelle Erzeugung von —, insbesondere von komplementbindenden Antikörpern im Blut und Liquor von Kaninchen, G. Blumenthal (Berlin), XV, 276 bis 303.
Antikörperbildung, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 153—163.
Antiperniziöser Faktor:
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
Arbeit s. Leistungsfähigkeit.
Arzneifestigkeit, Die spezifische — der pathogenen Mikroorganismen, R. Schnitzer (Frankfurt a.M.), XIII, 227—326.
Ascorbinsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
Aspects physico-chimiques de l'Immunité, P. Lecomte du Noüy (Paris), XV, 304 bis 334.
Atemluft, Filterung und deren Bedeutung für Staubkrankheiten, G. Lehmann, XIX, 1—87.
Atmungsferment:
— „zweites" (Warburg), s. Wirkstoffe, körpereigene.
Augenerkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363—364.

Bacillen, Die Bedeutung der anaeroben — als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
Bacillenausscheider, Typhus- und Diphtherieausbreitung durch dies., E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
Bakterielle Erkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—407, 419.
Bakterielle Polysaccharide, E. Mikulaszek (Lwów), XVII, 415—496.
Bakterien, s. a. Mikroorganismen.
— Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28—142.
— akzessorische Stoffe für, M. Knorr (Erlangen), VII, 660—698.
— hämophile, M. Knorr (Erlangen), VII, 675—689.
— Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der —, H. Haupt (Leipzig), XIII, 641—685.
— Zur Systematik der —, H. Haupt (Leipzig), XVII, 175—230.
Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge, E. Klieneberger (Frankfurt), XI, 499—555.
Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenerkrankungen, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
Bakteriophagie(d'Hérellesches Phänomen), Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102.
— Nachtrag, VI, 592—611.
Bandwürmer, s. Würmer.
Bang-Infektion des Menschen, K. Böhmer (Kiel), XIII, 453—515.
Bangsche Bacterium, Der neueste Stand der Forschung über das — —, Martin Klimmer (Leipzig), XIII, 327—452.
Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren, Walter Kikuth (Düsseldorf-Elberfeld), XIII, 559—619.
Bauchhöhle, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der — des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
Bauchorgane, s. Bauchhöhle.
Bergwerksbetriebe, s. Temperatur und Feuchtigkeit, IX, 295.
Beschälseuche, Hans Dahmen (Berlin), VI, 233 bis 280.
Bevölkerung, Krieg und, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
Blattern, Infektionsweg bei den, und das Kreisen des Variola-Vaccinevirus im Körper, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 51—59.
Blut, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 277—281.
— s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184 bis 228.
Blutflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—349.
Blutgruppenforschung, s. Konstitutionsserologie.
Botulismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 369.
Calmette-Guérinsche Schutzimpfung, s. Tuberkuloseschutzimpfung.
Carboanhydrase, s. Wirkstoffe, körpereigene.
Carcinom, s. a. Geschwülste.
— s. a. Krebsforschung.
Carrionsche Krankheit, s. Verruga peruviana.
Cerebrospinalmeningitis, epidemische, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405—406.
Chagaskrankheit, heutiger Stand mit besonderer Berücksichtigung der Epidemiologie und der Übertragungsversuche auf Säugetiere, H. Ruge (Kiel) u. E. Röper (Altona), XIX, 352—463.
Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
Chemotherapie, Fortschritte der —, V. Fischl (Prag), XVII, 350—414.
Chlorung des Trink- und Abwassers, Otto Ulsamer (Erlangen), VIII, 661—725.
Cholecystokinin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
Cholera, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394—395.
Cholin:
— Kreislaufwirksame Stoffe s. d.
Coccidienforschung, Fortschritte der, Th. v. Wasielewski (Rostock), VI, 305 bis 349.
CO-Ferment der Milchsäureoxydation, s. Wirkstoffe, körpereigene.
Colibacillen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
Cytochrom, s. Wirkstoffe, körpereigene.
Darmflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
Denguefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 360—361.
Dermovaccine, Neuro- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
Desinfektion, Improvisation ders. im Felde, Th. Fürst (München), II, 143—165.
Desinfektion, s. a. Hitzedesinfektion.
D'Herellesches Phänomen, Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1 bis 102.
— Nachtrag, VI, 592—611.
Diagnostik und Immunotherapie der Schweinepest, heutiger Stand, J. Michalka (Wien) XIX, 127—177.
Diphtherie, Epidemiologie der — und aktive Schutzimpfung, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231 bis 306.
— s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfah-

rungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
Diphtheriebacillen, s. Bakterien.
Diphtherieschutzimpfung, aktive, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—700.
Disposition für Impftumoren, s. Geschwülste.
Dourine, s. Beschälseuche.
Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pribram und W. Halle (Wien), II, 338—375.
Einschlußkörperchen:
— Virusarten, filtrierbare s. d.
Eitererreger, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 406—407.
Eiweißchemische Vorstellungen, neuere, in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282 bis 309.
Eiweißtherapie, s. Unspezifische Therapie.
Elementarkörperchen:
— Virusarten, filtrierbare s. d.
Encephalitiden, Neuere Arbeiten über — bei Tieren, W. Ernst, XII, 1—14.
Encephalitis lethargica, Werner Gottstein (Charlottenburg), V, 394—474.
Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231—306.
— rechnende, A. Gottstein (Berlin), X, 189—270.
— s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 435—460.
Epitheliosis desquamativa, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
Extrinsic-Faktor (Castle), s. Wirkstoffe, körpereigene.
Favus, s. Hautkrankheiten.
Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516 bis 558.
Fermenthämin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
Feuchtigkeit und Temperatur, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
Fiebertherapie, s. Unspezifische Therapie.
Filarien, s. Würmer.
Filterable viruses, The in vitro cultivation of — —, G. Hardy Eagles (London), XIII, 620—640.
Fleckfieber, Epidemiologie und Diagnostik, Theodor Zlocisti (Berlin-Südende), IV, 100—203.
— Über den jetzigen Stand der Lehre vom, Emil Gotschlich (Saarbrücken), II, 232—285.
— Weil-Felixsche Reaktion, s. Weil-Felixsche Reaktion.
Fleckfieberforschung, Fortschritte der —, R. Otto (Berlin), XV, 610—658.
Flecktyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—375.
Fleischvergiftung, Paratyphus — und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
Flußfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 417.
Fortschritte der Fleckfieberforschung, R. Otto (Berlin), XV, 610—658.
Frambösie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355.
Fünftagefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 375—378.
— s. Quintanaforschung.
Fürsorgebestrebungen, sozialhygienische, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—876.
Galt, Der gelbe — der Rinder, s. Streptokokkenmastitis.
Gasbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch E. Martini, VII, 405.
— s. Wundinfektionen.
Gase und Dämpfe, schädliche, F. Zernik (Würzburg), XIV, 139—270.
Gasödeme der Haustiere, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
Gasödemerkrankung Ätiologie und spezifische Behandlung, F. Klose (Berlin), IV, 1—20.
Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott, II, 561—621.
Gelbfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 356—359.
Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der Physiologie des, E. Simonson, IX, 385.
Geschlechtskrankheiten, Fortschritte im Kampfe gegen — unter besonderer Berücksichtigung bevölkerungspolitischer Gesichtspunkte, J. Breger (Berlin), XVIII, 58—122.
— im Kriege, heutiger Stand ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gennerich (Kiel), II, 286—337.
Geschwülste, bösartige, Bedeutung des Stoffwechsels für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie, G. Domagk (Wuppertal) XIX, 308—351.
— — Über die spezifische Überempfänglichkeit, A. Zironi (Mailand), XVII, 147—174.
Geschwülste, s. a. Krebsforschung.
Gesetzmäßigkeiten, Die — der menschlichen Lebensdauer, K. Freudenberg (Berlin), XV, 335—441.
Giftstoffe, Fermente und — der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516—558.
Gliederfüßler, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306—308.
Gluthation, s. Wirkstoffe, körpereigene.
Gonokokken, s. Bakterien.
Gruppenforschung in der Pathologie, s. Konstitutionsserologie.
Hämoglobinurie, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
— s. Marschhämoglobinurie, VII, 220—221.
— paralytische, VII, 221.
Haemopoietin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
Hauptprobleme der Blutgruppenforschung in den Jahren 1927—1933, L. Hirszfeld (Warschau), XV, 54 bis 218.
Haustiere, 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.
Hexosederivate, s. Wirkstoffe, körpereigene.
Histamin:
— Behandlung mit, s. Unspezifische Therapie.
— Kreislaufwirksame Stoffe s. d.
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
Histaminase:
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
Hitzedesinfektion, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten aus den Jahren 1914—1919 über, Hans Schmitt (München), IV, 310—328.
Höhenklima und seine Physiologie, A. Loewy (Davos), VIII, 311—366.
Hormone, Biologie der Vitamine und, Werner Kollath (Breslau), XIV, 382—435.
— Chemie der Vitamine und, Winterstein u. Schön (Heidelberg), XIV, 436—537.
Hundwut, s. Lyssa.
Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, Walter Schnell (Halle), XI, 701 bis 770.
— im Stellungskriege, Erich Hesse, II, 1—108.
— soziale, Fürsorgebestrebungen, s. diese.
Hygienisches Laboratorium des „United Staates Public Health Service", seine wissenschaftliche Tätigkeit, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
Icterus infectiosus, s. a. Weilsche Krankheit.
Immunisierung gegen Diphtherie, s. Schutzimpfung.
Immunisierung gegen Malleus, A. Marxer, IV, 383 bis 396.
Immunität bei bösartigen Geschwülsten, siehe Geschwülste.
— Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und —, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
Immunität, 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. Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76 bis 146.
— vaccinale und Vaccination, Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der, A. Groth und H. O. Münsterer (München), XVII, 1—75.
— s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 133—183.
— Vererbung der, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 166 bis 169.
Immunitätslehre, Neuere, eiweiß-chemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.
Immunitätszustand, Beeinflussung durch Vitamine, H. J. Jusatz (Berlin-Dahlem) XIX, 464—497.
Immunotherapie und Diagnostik der Schweinepest, heutiger Stand, J. Michalka (Wien) XIX, 127—177.
Impfschutz, sein Wesen im Lichte der neueren Forschungen, Karl Süpfle, I, 407—422.
Impfstoff, Desinfektion des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 71—83.
— Virulenzprüfung des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
Impfstoffbereitung, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 59—87.
Impfstoffe, Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und —, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und Staub, B. Lange, IX, 237.
— Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die — und Immunität, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
— Die Lehre von der fokalen —, A. Grumbach (Zürich), XV, 442—609.
— die Phänomena der, Victor C. Vaughan, I, 372—394.
Infektionen, s. Überempfänglichkeit.
Infektionserreger, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als — in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
Infektionskrankheiten, s. Chemotherapie, Fortschritte der —.
Infektionstherapie, s. Unspezifische Therapie.
Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
Influenzaätiologie (s. a. Influenzaproblem), P. Huebschmann (Leipzig), V, 19—70.
Influenzaproblem, R. Pfeiffer (Breslau), V, 1—18.
Influenzavaccine, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 288—290.
Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 295—542.
Intrinsic-Faktor (Castle), s. Wirkstoffe, körpereigene.
Kala-Azar, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 334—343.
Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
Kaninchenhornhaut, s. Vaccineepitheliose.
— s. Variolaepitheliose.
Karzinom, s. a. Krebsforschung.
Keuchhustenbacillus Bordet-Gengou und das Keuchhustenproblem, W. Schlüter (Marburg), XVIII, 1 bis 57.

Kleinwohnung, Die Hygiene der —, H. Kliewe und G. Weise, XII, 719—807.
Koch-Weeks-Bacillen:
— — s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 276—277.
— — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364.
Koch-Weeksches Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, M. Knorr (Erlangen), VI, 350—396.
Komplementbindung bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
— s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 281—288.
Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, L. Hirsfeld (Warschau), VIII, 367 bis 512.
Kraftfahrwesens, Hygiene des, Sleeswijk u. Pilaar (Delft), XIV, 329—375.
Krankheiten, allergische, experimentelle Grundlagen der Erkennung und Behandlung, P. Kallós u. L. Kallós-Deffner, XIX, 178 bis 307.
Kratzer, s. Würmer.
Kreatinphosphorsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
Krebsforschung, Stand der ätiologischen, Carl Lewin (Berlin), VIII, 513—660.
Kreislaufregulation:
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
Kreislaufwirksame Stoffe:
— Darstellung und chemischer Nachweis, Richard Schmidt (Nürnberg), XVI, 99—120.
Krieg und Bevölkerung, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
— Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit u. Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
Kriegsgefangene in Deutschland, Hygiene ders., G. Seiffert, II, 166—231.
Kriegsseuchen, Übersicht über die bei uns beobachteten, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, O. Solbrig (Breslau), V, 751—790.
Kuhpockenerreger, Menschen- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—36.
Lebensdauer, Die Gesetzmäßigkeiten der menschlichen —, K. Freudenberg (Berlin), XV, 335—441.
Leberegelkrankheit, A. Koege (München), VIII, 266 bis 310.
Lehre, Die — von der fokalen Infektion, A. Grumbach (Zürich), XV, 442—609.
Leistungsfähigkeit, körperliche, physiologische Grundlagen der —, G. Lehmann (Dortmund), XVII, 307—349.
Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, Wolfgang Weichardt (Erlangen), V, 275 bis 328.
Lepra, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), s. Serodiagnostik.
Lepra, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 400—404.
Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
Leukomyelose der Hühner, Theodor Kitt, XII, 15—29.
Lues, s. a. Syphilis.
— Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der —, R. Otto (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), XIII, 686—715.
Luesnachweis, serologischer, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
Lungenegel, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 414.
Lungenseuche des Rindviehs, Hans Dahmann (Berlin), VI, 281—304.
Lymphe, bakteriologische Untersuchung der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 69—71.
Lymphoblastosen, Leukämien, und Meyloblasten der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
Lysin, bakteriophages, s. Bakteriophagie.
— im Hämoglobinurieblute, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 187—190.
Lyssa, Herbert Lubinski und Carl Prausnitz (Breslau), VIII, 1—164.
Malaria und malariaähnliche Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe, Th. Fürst (München), IV, 204—248.
— s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325.
Malariabehandlung der progressiven Paralyse, s. Unspezifische Therapie.
Malariamittel, synthetische, F. M. Peter, XIX, 88—126.
Malleinreaktion, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 559 bis 562.
Malleus, Immunisierung gegen, A. Marxer, IV, 383 bis 396.
Maltafieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
Massenernährung, rationelle, Alfred Gigon (Basel), III, 164—220.
Maul- und Klauenseuche, K. Trautwein (Insel-Riems), X, 561—696.
Medinawurm, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 413—414.
Meningokokken, s. Bakterien.
Metalltherapie, s. Unspezifische Therapie.
Metallwirkung, Die „oligodynamische —“ in Theorie und Praxis, Max Neisser (Frankfurt a. M.) und Franz Eichbaum (Frankfurt a.M.), XIII, 170—226.
Mikroorganismen, s. a. Bakterien.
— Die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen — R. Schnitzer (Frankfurt a. M.), XIII, 227—326.
Milzbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 399—400.
Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, neue Ergebnisse, Kurt Poppe (Charlottenburg), V, 597 bis 697.
Multiple Sklerose, Krankheitserreger und Gewebsbefund bei — —. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei — — und anderen Spiro-

chätosen, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
Muskeltätigkeit:
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
Myeloblastosen, Leukämien, Lymphoblastosen und — der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
Nahrungsmittel, Die animalischen (und vegetabilischen) — und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
Nahrungsmittelvergifter, Die Salmonella-Gruppe mit besonderer Berücksichtigung der —, F. Kauffmann (Kopenhagen), XV, 218 bis 275.
Nervensystem:
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
Neuro- und Dermovaccine, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
Neusiedlungen, Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung ders. und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, H. Chr. Nußbaum (Hannover), IV, 329—382.
Ödem, malignes, s. Gasödemerkrankung, Wundinfektionen.
Omegastoff, s. Wirkstoffe körpereigene.
Organantigene und ihre biologische Spezifität in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Friedrich Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
Orientbeule, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 344—349.
Papageienkrankheit in den Jahren 1931—1935, R. Pfaffenberg (Greifswald), XVIII, 250—331.
— s. Psittacosis.
Pappatacifieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 361—363.
Pappatacifieber s. Malaria.
Paralyse, progressive:
— Malariabehandlung, s. Unspezifische Therapie.
Parasiten, s. a. Bartonellen.
Paratyphaceen-Tierkrankheiten, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
— s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
Parenterale Verdauungsvorgänge, s. Verdauungsvorgänge, Organantigene.
Pellagra, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 370—371.
Peripneumonie des Rindviehs, s. Lungenseuche.
Perlsucht, s. a. Rindertuberkulose.
Pest, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—387.
Pfeiffers Influenzabacillus u. das Koch-Weekssche Bacterium, s. Koch-Weekssches Bacterium.
Pferdeseuche, venerische, s. Beschälseuche.
Phlebotomen, s. Orientbeule.
Physiologie des Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der, E. Simonson, IX, 385.
Piroplasmen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 415.
Plasmodien, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325, 415.
Pleuropneumonia contagiosa 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. Pokkenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 47—51.
Pockenimmunität, Wesen der, G. Sobernheim, VII, 169 bis 176.
Pockenpustelinhalt, spezifische Gebilde im, s. Pokkenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 95—98.
Pockenvirus, Abarten des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—51.
— Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler (Rostock), VII, 1—132.
Poliomyelitis anterior in Amerika, neuere Forschungen, J. G. Fitzgerald, I, 219 bis 230.
Poliomyelitis anterior s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 366—369.
Polmonera, s. Lungenseuche.
Polysaccharide, bakterielle, E. Mikulaszek (Lwów), XVII, 415—496.
Präcipitation bei Tuberkulose und 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.
— s. Unspezifische Therapie.
Proteus vulgaris Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
Protoplasmaaktivierung, s. Unspezifische Therapie.
Protozen- und Spirochätenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, Gerhard Elkeles und Enrique

Barros, XII, 529—639. — Die — in den Jahren 1931—1935, R. Pfaffenberg (Greifswald), XVIII, 250 bis 331.
Quintanaforschung, gegenwärtiger Stand der, H. Werner, III, 378—390.
Rassenhygiene, Einführung in die, W. Schallmayer (Planegg-Krailling), II, 433 bis 532.
Rauschbrand, s. a. Gasödeme.
Recurrens, s. Malaria.
Reiztherapie, s. Unspezifische Therapie.
Retikuloendotheliales System, Die Bedeutung des — — für die Infektion und Immunität, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
Revaccination, Antikörper und, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 164—166.
Rheumatismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365.
Rickettsiosen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—378, 417—419.
Rinder, Lungenseuche der, s. Lungenseuche.
Rindertuberkulose, Bekämpfung der, H. Haupt (Dresden), IV, 397—432.
Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 543—615.
— s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
— s. a. Malleus.
Rückfallfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—355.
Ruhr, bacilläre, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 395—398.
Rundwürmer, s. Würmer.
Säugetiere, Epidemiologie und Übertragungsversuche der Chagaskrankheit auf, H. Ruge (Kiel) u. E. Röper (Altona), XIX, 352—463.
Säuglingsschutz, s. Geburtenhäufigkeit usw.
Säuglingssterblichkeit, Säuglingsschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561 bis 621.
Säurefeste Saprophyten, Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), XIV, 82—138.
Salmonella-Gruppe, Die, mit besonderer Berücksichtigung der Nahrungsmittelvergifter, F. Kauffmann (Kopenhagen), XV, 218 bis 275.
Saprophyten, Die tuberkelbacillen-ähnlichen, säurefesten —. Nachtrag zu Bd. XIV, 1933, Eichbaum, XV, 754.
Scharlach und seine Beziehungen zu Streptokokken, Walther Lehmann, XII, 640—718.
Schizotrypanum, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 332—334.
Schlafkrankheitsbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 331—332.
Schlamm, Abwasserreinigung mit belebtem, A. Seiser, IX, 343.
Schulgesundheitspflege, Übersicht über den jetzigen Stand der, mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, Solbrig (Breslau), III, 221—228.
Schutzimpfung, aktive und Epidemiologie der Diphtherie, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231 bis 306.
— Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven — gegen Tuberkulose, Erwin Berger, XII, 42—131.
— gegen Diphtherie, Stand der aktiven, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—700.
— der Hunde gegen Wut, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556 bis 636.
— gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
Schutzpockenlymphe, Die Gewinnung der —, A. Groth (München), X, 335—366.
Schutzwirkung, chemische, der Haut, E. Jena, IX, 564.
Schutz- und Heilimpfung gegen Tuberkulose, M. Klimmer (Leipzig), XIV, 1—81.
Schwefel, Bedeutung für den Organismus, Helmuth Schreiber (Breslau), XIV, 271—296.
Schweinepest, heutiger Stand der Diagnostik und Immunotherapie, J. Michalka (Wien), XIX, 127—177.
Serodiagnose, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 562 bis 578.
— der Syphilis mit aktivem Serum, C. Lange (Berlin), XV, 1—53.
Serodiagnostik, Augenblicklicher Stand der — der Lues, R. Otto (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), XIII, 686—715.
— der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), zusammenfassende Studie über ihre Ergebnisse, W. Pfannenstiel (Frankfurt a. M.), VI, 103—232.
Serologie der Influenza, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
Serologische Reaktionen, Die Standardisierung von Heilseren, — — und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
Serologischer Luesnachweis, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
Serumreaktionen, spezifische durch bakterielle Polysaccharide, s. Polysaccharide.
Seuchen, Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von — vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, Hermann Redetzky, XII, 465—528.
Seuchenbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 460—462.
Seuchenkurve, A. Gottstein (Berlin), XVI, 209—225.
Sklerose, Krankheitserreger und Gewebsbefund bei multipler —. Vergleichend-histologisch - parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochätosen, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
— multiple, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 359—360.

Sommerdiarrhöen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 398—399.
Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—867.
Spezifität, biologische, der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Fr. Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
— die, eine zusammenfassende Darstellung, J. G. Sleeswijk, I, 395—406.
Spirochäten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—360, 416.
Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
Spirochätosen, Vergleichend-histologisch - parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen —, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
Sportzwecke, Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu —, W. Kohlrausch (Berlin-Charlottenburg), X, 697—732.
Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
Staphylokokken, Fermente und Giftstoffe der —, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516—558.
Staubkrankheiten, Bedeutung der Filterung der Atemluft durch, G. Lehmann, XIX, 1—87.
Staub- und Tröpfcheninfektion auf dem Luftwege. B. Lange, IX, 237.
Stellungskrieg, Hygiene in dems., Erich Hesse, II, 1—108.
Stoffwechsel, Bedeutung für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie der bösartigen Geschwülste, G. Domagk(Wuppertal), XIX, 308—351.
Streptokokken, Scharlach und seine Beziehungen zu —, Walther Lehmann, XII, 640—718.
Streptokokken, s. Bakterien.
Streptokokkenerkrankungen, Bakteriologie und Klinik der —, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, M. Klimmer und H. Haupt (Leipzig), XI, 364—446 und Nachtrag 771—774.
Syphilis, Sero-Diagnose der — mit aktivem Serum, C. Lange (Berlin), XV, 1—53.
— Kältehämoglobinurie und, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 214—218.
— s. Luesnachweis, serologischer.
— Wismutbehandlung und -bekämpfung, C. Levaditi (Paris), XIV, 297—328.
Syphilisdiagnostik, serologische, im Lichte der neueren Forschung, Traugott Baumgärtel (München), V, 475—531.
Temperatur und Feuchtigkeit, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
Tetanus, s. Wundinfektionen.
Therapie, s. Chemotherapie.
— unspezifische, mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, Martin Claus (Berlin), V, 329—393.
Tierkrankheiten durch, Paratyphaceen bedingte, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
— bakterielle, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten, durch E. Martini, VII, 419.
Tierparatyphosen, Die, Rich. Standfuß (Potsdam), XV, 659—753.
Tierpocken, Erreger der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 36—43.
Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, M. Reuter (Nürnberg), II, 668—747.
Trachom, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
Trichinellen, Trichinose und ihre Abwehr, Georg B. Gruber (Innsbruck), VIII, 165—265.
Trichinose, s. Trichinellen.
Trinkwasserchlorung, s. Chlorung.
Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, Th. Fürst (München), II, 109—142.
Tröpfchen- und Staubinfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
Tropen, Impfstoffbereitung in den, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 62—65.
Trypanosomen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—332, 415—416.
Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76—146.
Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg, Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
— Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der — unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen, B. Lange (Berlin), XVIII, 123—192.
— praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
— Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen —, Erwin Berger, XII, 42—131.
— -Immunität, J. Petruschky, I, 189—218.
— Schutz- und Heilimpfung gegen, M. Klimmer (Leipzig), XIV, 1—81.
Tuberkulose, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.
— s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
Tuberkulosebekämpfung, s. 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—256.
Typhus-Coligruppe s. Bakterien.
— Theorie der spezifischen — bei Infektionen, Amilcare Zironi (Mailand), XIV, 561 bis 617.
Überempfänglichkeit, spezifische bei bösartigen Geschwülsten, A. Zironi (Mailand), XVII, 147—174.
Ultravisiblen Virusarten, antigene Eigenschaften der, E. Schultz, IX, 184.
Umstimmungsbehandlung, s. Unspezifische Therapie.
„United Staates Public Health Service", die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des, J. G. Fitzgerald, I, 1 bis 27.
Unspezifische Therapie:
— Grundlagen der, Wolfgang Weichardt (Wiesbaden), XVI, 1—73.
Vaccination und vaccinale Immunität, Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der, A. Groth und H. O. Münsterer (München), XVII, 1—75.
Vaccine, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
— s. Influenzavaccine.
— Neuere Arbeiten über Variola und —, K. Arnold (München), X, 367—487.
Vaccinebehandlung:
— nichtspezifische, s. Unspezifische Therapie.
Vaccineepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 87—91.
Variola, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
Variola und Vaccine, Neuere Arbeiten über =, K. Arnold (München), X, 367—487.
Variolaepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 91—94.
Variola- und Vaccineimmunität, Wesen der, G. Sobernheim (Bern), VII, 133—183.
Variola-Vaccineerreger, Generalisation des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 55—59.
— Die Züchtung des —, E. Haagen (Berlin), XVIII, 193—250.
Variola-Vaccinevirus, Resistenz des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 65—69.
Verdauungsvorgänge, parenterale, über den Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis ders. (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), A. Rothacker, I, 423—459.
Vererbung, s. Immunität.
Verruga peruviana, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365—366, vgl. a. Bartonellen.
Veterinärmedizin, Chemotherapie in der, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
Veterinärpolizei, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 579 bis 580.
Villikinin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
Virulenzprüfung des Impfstoffes, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
Virusarten, antigene Eigenschaften der ultravisiblen, E. Schultz, IX, 184.
— filtrierbare, R. Doerr (Basel), XVI, 121—208.
Viruses, The in vitro cultivation of filterable —, G. Hardy Eagles (London), XIII, 620—640.
Vitamine, Beeinflussung des Immunitätszustandes durch, H. J. Jusatz (Berlin-Dahlem) XIX, 464—497.
Vitamine, Biologie der — und Hormone, Werner Kollath (Breslau), XIV, 382—435.
— Chemie der — und Hormone, Winterstein und Schön (Heidelberg), XIV, 436—537.
— Internationale Standards und Einheiten, W. R. Aykroyd (Genf), XIV, 376 bis 381.
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.
Weilsche Krankheit:
— s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355—356.
Wirkstoffe, körpereigene, R. Rigler (Frankfurt a. M.), XVI, 74—98.
Wismut, Therapie und Prophylaxe der Syphilis, C. Levaditi (Paris), XIV, 297—328.
Wohnungen, s. Neusiedelungen.
Wolhynisches Fieber, s. Quintanaforschung.
Wundinfektionen, anaerobe, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
Würmer, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 299—306, 413 bis 414.
Wurmeier, mechanische Verbreitung von, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg) VII, 306.
Wurmkrankheiten, s. Chemotherapie, Fortschritte der —.
Wut, Die Schutzimpfung der Hunde gegen —, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556—636.